

UTILISATION DU GENE *SILVER* POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES

L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

Depuis les récentes crises alimentaires en Europe, le consommateur veut être informé sur l'origine du produit : la notion de race est devenue déterminante pour les filières bovines de qualité, car elle est associée à un système d'élevage valorisant le terroir.

Le cheptel bovin français compte plus de 20 millions de têtes réparties en une quarantaine de races qui ont généralement une origine régionale bien identifiée et une couleur de robe typique, héritée du travail des premiers éleveurs sélectionneurs aux 18^{ème} et 19^{ème} siècles. Dans le cas de la production de viande bovine de qualité, la race d'origine du produit est une composante déterminante du cahier des charges, que l'éleveur veut garantir au consommateur. Le nom de la race devient une marque mise en valeur par le distributeur (par exemple le label rouge Blason Prestige pour la race Limousine, le label rouge Bœuf Gascon, ou l'AOC Maine-Anjou avec la race Rouge des Prés). Ainsi, les étiquettes des produits, 'label,' précisent l'origine, le cahier des charges, le type d'alimentation et la race, mais présentent aussi le produit sur pied avec une photographie, ce qui montre la valeur informative de l'aspect des animaux, dont la couleur est une composante majeure. Par ailleurs, la coloration de la robe a joué un rôle déterminant dans l'histoire des races bovines : alors qu'une race bovine présente une variabilité des performances et du génome, elle est précisément décrite et fixée pour sa couleur, qui devient donc un élément caractéristique de l'appartenance raciale d'un animal, et des produits qui en dérivent.

La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs d'un gène majeur de la coloration chez les bovins, à savoir du gène *SILVER*, et du fait que le

polymorphisme de ce gène chez les animaux est une caractéristique de l'appartenance raciale d'un animal. Deux allèles de ce gène ont été identifiés. Le premier, l'allèle *si*, propre à la race charolaise est causal(e) de la coloration blanc crème de sa robe. Le deuxième, *si*, affecte la même région que l'allèle charolais et caractérise une autre race bovine, à savoir la race simmental.

Si les marqueurs moléculaires anonymes comme les microsatellites permettent d'attribuer un animal à une race avec une probabilité élevée, ils ne permettent pas pour autant de garantir le respect de tous les critères définissant la race et s'avèrent très peu efficaces dans le cas d'échantillons provenant d'animaux croisés. En revanche, l'invention permet de garantir que les produits commercialisés respectent les critères attachés à la race, et en particulier son standard, attesté par la couleur de la robe. Par ailleurs, pour proposer un test moléculaire de traçabilité individuelle, il faudrait génotyper tous les animaux abattus, afin d'établir la correspondance entre le typage d'un échantillon de viande et le génotype d'un animal donné. Pour la traçabilité raciale, un seul typage est à réaliser pour être comparé au génotype de référence, caractéristique de la race. Le test de traçabilité raciale de la présente invention est plus simple à mettre en œuvre qu'un test de traçabilité individuelle. Dans ce contexte, l'invention permet aujourd'hui de donner aux éleveurs sélectionneurs de la race charolaise un moyen nouveau de garantir la traçabilité raciale de leurs animaux et de permettre, par les mêmes moyens, à tout opérateur économique, de vérifier la fiabilité de son fournisseur dans le cadre de ses accords contractuels, indépendamment d'un dispositif officiel de certification de produits.

L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en œuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, codant pour la protéine bovine SI représentée par SEQ ID NO : 2, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en œuvre d'un procédé

d'identification des différentes populations ou races bovines, ou de différents troupeaux bovins regroupant chacun plusieurs populations ou races bovines.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation de séquences nucléotidiques telles que définies ci-dessus, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à une population ou race bovine particulière, ou à un troupeau bovin particulier, ou, au contraire, permettant de certifier l'exclusion de cet animal de cette population ou race, ou de ce troupeau particulier.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques telles que définies ci-dessus, caractérisée en ce que les populations ou races bovines ou troupeaux bovins sont d'origine française.

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée :

- de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si* représentée par SEQ ID NO : 3, codant pour la protéine bovine *si* représentée par SEQ ID NO : 4, ou correspondant à des fragments de cette forme allélique, ladite forme allélique comprenant la mutation G93A par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race charolaise,

- de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si₁* représentée par SEQ ID NO : 5, codant pour la protéine bovine *si₁* représentée par SEQ ID NO : 6, ou correspondant à des fragments de cette forme allélique, ladite forme allélique comprenant une délétion des trois nucléotides TTC situés aux positions 82, 83 et 84 par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race simmental,

- de la séquence nucléotidique correspondant au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou à des fragments de ce gène, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de certifier l'exclusion d'un animal de la race charolaise.

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si₁*, représentées respectivement par SEQ ID NO : 1, 3, et 5, lesdits fragments étant choisis parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 desdites séquences.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation susmentionnée, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si_i*, lesdits fragments étant choisis parmi ceux de 294 nucléotides délimités par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1 et 3, ces fragments étant représentés respectivement par les séquences SEQ ID NO : 7, et SEQ ID NO : 8, et le fragment de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5, ce fragment étant représenté par la séquence SEQ ID NO : 9.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'amorces nucléotidiques permettant d'amplifier le nombre de copies du gène *SILVER*, ou des différentes formes alléliques de ce gène, ou des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, tels que définis ci-dessus, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation d'amorces nucléotidiques susmentionnées, sous forme de couples d'amorces 5'-3', ces couples étant tels que :

– l'amorce 5' est choisie parmi l'amorce SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– l'amorce 3' est choisie parmi l'amorce SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions

276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention concerne également la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou aux fragments
5 suivants du gène *SI* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 1,

- le fragment SEQ ID NO : 7 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 1.

L'invention a également pour objet la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si* bovin représenté par SEQ ID NO : 3, ou aux fragments
10 suivants du gène *si* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 3,

- le fragment SEQ ID NO : 8 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 3.

L'invention concerne également la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si_I* bovin représenté par SEQ ID NO : 5, ou aux fragments
15 suivants du gène *si_I* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 5,

- le fragment SEQ ID NO : 9 de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention a également pour objet la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle comprend :
25

- la séquence nucléotidique SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par
30 suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques

délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– la séquence nucléotidique SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention concerne également les couples d'amorces, dont chacune des deux amorces comprend, indépendamment l'une de l'autre, environ 10 à environ 30 nucléotides, caractérisés en ce qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

L'invention a plus particulièrement pour objet les couples d'amorces pour l'amplification génique tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que :

– l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, telle que définie ci-dessus, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, telle que définie ci-dessus.

L'invention a également pour objet un procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit

procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

- une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si₁*, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,

- une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé d'identification tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, ou des fragments de ces formes alléliques, est effectué à l'aide d'un couple d'amorces susmentionné.

L'invention concerne plus particulièrement un procédé d'identification tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que :

- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race charolaise ou ayant au moins un ascendant de race charolaise,

- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si₁* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race simmental ou ayant au moins un ascendant de race simmental,

- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *SI*, permet de certifier que ledit échantillon ne provient pas d'un animal de la race charolaise.

L'invention a également pour objet un kit pour la mise en oeuvre d'un procédé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un couple d'amorces susmentionné, et le cas échéant les réactifs nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de la mise en évidence du gène *SILVER* bovin, et de ses formes alléliques *si* et *si₁*.

Légende des figures

– Figure 1 : Transcrit du gène *SILVER* Bovin. La région 5' UTR est de 29 pb. La région 3'UTR a une taille de 107 pb suivie d'une queue polyA. Le site de polyadénylation est souligné. La protéine Pmel17 bovine est formée de 649 acides aminés. Le peptide signal est formé par les 24 premiers acides aminés. L'allèle *si* charolais conduit à la substitution d'une G glycine (G) en position 22 par une arginine (R).

– Figure 2 : Structure génomique de la région codante du gène *SILVER* Bovin. Les amorces SIL10 et SIL9 qui ont permis de l'amplifier à partir de l'ADN génomique sont indiquées. Les différents exons sont en gras. Les coordonnées des exons au niveau de ce fragment d'ADN sont récapitulées dans le tableau 2. Les sites donneurs GT et les sites accepteurs AG de l'épissage sont en italiques. La mutation charolaise (substitution de la guanine par l'adénine) est en position 96 (premier exon).

– Figure 3 : Comparaison des séquences nucléotidiques des transcrits du gène *SILVER* charolais et du transcrit RPE1. Les différences entre les deux séquences sont indiquées en gras. Il s'agit de l'absence de 499 pb de la région 5' mais également des modifications (A1151C), (CAG1458), (G1461A) et (C1864A). La mutation charolaise (G93A) est en position 93 (en gras et italique). Le codon d'initiation ATG de la traduction est en position 30 (en italiques) et le codon de terminaison (TGA) est en position 1977 (en italiques).

– Figure 4 : comparaison de séquences peptidiques déduites du transcrit du gène *SILVER* charolais et de celle déduite du transcrit RPE1. Les différences entre les deux séquences sont en gras. Il s'agit de l'absence des 157 premiers acides aminés mais également des modifications Q4677, G478S, et A612E. La modification (en gras et italique) qui caractérise la race charolaise est en position 22 (G22R).

I) Matériel et méthodes

Extraction des ARNs totaux à partir des échantillons de peaux bovines

L'extraction se pratique à partir d'un échantillon de peau de 2 cm² prélevé sur un individu bovin le plus rapidement possible après son abattage. La peau est rasée avec une lame de scalpel et débarrassée de sa couche adipeuse. L'échantillon est ensuite découpé en petits morceaux. L'extraction des ARNs est réalisée à l'aide du kit "RNeasy Maxi Kit" (Qiagen ; Référence : 75162) selon les recommandations du fournisseur. Les ARN totaux ainsi préparés sont utilisés pour la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). Ils sont également utilisés dans la technique RACE-PCR pour disposer des régions 5' et 3' UTRs (régions non traduites) du transcrit du gène *SILVER*.

Synthèse des ADNcs

5 µg des ARN totaux des race charolaise et salers ont été rétro-transcrits à l'aide de la reverse transcriptase SuperScriptII (Invitrogen ; référence 18064-014), selon les recommandations du fournisseur. Les ADN complémentaires ainsi obtenus sont utilisés comme matrice pour obtenir en particulier la partie codante du gène *SILVER*.

Obtention des extrémités 5' et 3' d'ADN complémentaire

Le kit, SMART RACE cDNA Amplification Kit (Clontech ; référence K1811-1) a été utilisé pour obtenir des ADN complémentaires ligaturés à des adaptateurs en 5' et en 3'. 5 µg d'ARN totaux ont été utilisés selon les recommandations du fournisseur (Clontech).

Purification de l'ADN génomique à partir des échantillons de sang

5 ml de sang prélevé sur EDTA, transféré dans un tube 50 ml (Nalgène) sont dilués avec 4 volumes de TE 20 :5 (Tris 20 mM : EDTA 5 mM). L'échantillon est ensuite incubé 15 min sur glace pour que la lyse des hématies ait lieu. Après une centrifugation de 4000 tpm pendant 20 min à 4°C le surnageant est éliminé doucement. Les cellules sont ensuite remises en suspension dans 15 ml de TE 20 : 5, suivi d'une centrifugation pendant 15 min à 4000 tpm et à 4°C. Deux lavages sont effectués (jusqu'à ce que le culot soit translucide). Le culot est ensuite repris dans ½ du volume

de sang de départ avec du TE 20 : 5, auquel on rajoute du SDS (1% final) et de la protéinase K (200 µg/ml final). Le mélange est incubé sous agitation (300 tpm) toute la nuit à 37 °C. L'ADN est ensuite précipité par addition de 1/3 du volume en acétate d'ammonium 7,5 M et 2 volumes d'éthanol absolu froid. Le culot est ensuite lavé avec de l'éthanol à 70%, séché, et repris (100 ng/µl) dans de l'eau et conservé à 4°C.

Amplifications par la technique PCR

Les amplifications de fragments d'ADN comportent invariablement une phase de dénaturation, une phase d'hybridation et une phase d'élongation. Ce cycle est répété 35 fois et il est suivi d'une étape d'élongation de 7 min. La durée de chacune des phases ainsi que les amorces utilisées seront précisés pour chaque amplification.

Purification de fragments d'ADN après séparation sur gel

Cette technique d'élution est utilisée dans les cas où il s'avère nécessaire de séparer un fragment d'intérêt de l'ADN contaminant, comme par exemple pour la préparation d'un insert avant clonage. Pour cela, on a utilisé le kit « QiaQuick Gel Extraction kit » (Qiagen, référence 28706) selon les recommandations du fabricant.

Technique de clonage

Les inventeurs ont utilisé pour cloner les fragments d'ADN, deux types de vecteurs commerciaux (Invitrogen). Le vecteur pCR2.1-TOPO (référence K4500-01) pour le clonage de fragments d'ADN de taille inférieure à 2 kpb et le vecteur TOPO XL (référence K4750-20) pour le clonage de fragments de tailles supérieurs à 2 kpb. Le clonage s'effectue selon les recommandations du fournisseur.

Séquençage de fragments d'ADN

Les séquences de fragments d'ADN clonés sont déterminées selon le principe de la technique de Sanger à l'aide d'un séquenceur automatique (ABI Prism 310 Genetic Analyser, Perkin Elmer).

Les réactions de séquençage sont menées grâce à l'utilisation d'une enzyme thermostable. Elles nécessitent environ 200 à 400 ng de matrice plasmidique, un mélange réactionnel commercial (Terminator Ready Mix, PRISM Ready Reaction

Ampli *Taq* FS, Perkin Elmer) contenant les dNTPs, les ddNTPs, le $MgCl_2$ et l'ADN polymérase (*Taq* FS) ainsi que 15 pmol d'amorce. Vingt-cinq cycles sont réalisés dans un volume final de 20 μ L : dénaturation à 96 °C 10 s, hybridation de l'amorce à 55 °C 5 s et élongation à 60 °C 4 min. L'ADN néosynthétisé est précipité par 80 μ L d'isopropanol 75%, lavé par 250 μ L d'isopropanol 75% afin d'éliminer les réactifs non utilisés qui pourraient perturber la migration, séché puis repris dans 20 μ L de TSR avant d'être dénaturé par traitement thermique.

II) Résultats

Données expérimentales

Isolement des régions 5' et 3' UTRs du gène *SILVER* de la race bovine charolaise

Les régions 5' et 3' UTRs (régions non traduites du transcrit) du gène *SILVER* de la race charolaise ont été obtenues à l'aide de couples d'amorces (Fig. 1) (SIL1/UPM et SIL2/NUP) et (SIL3/UPM et SIL4/NUP) respectivement. Ces amorces ont été déduites à partir de régions conservées des gènes *SILVER* humain (ACC. AK092881) et murin (ACC. AK012808) disponibles dans les banques de données. Dans les deux cas une PCR dite nichée est nécessaire pour obtenir un produit d'amplification. 1,5 μ L d'ADNc couplé aux adaptateurs ont été utilisés comme matrice. Nous avons utilisé la polymérase Abgene (Référence AM-266-615) selon les recommandations du fournisseur. Les conditions PCR sont les suivantes : 94°C 2min, (94°C 30, 61°C 30sec, 72°C 1min) X 35 cycles, 72°C 7min.

Obtention de la région 5'UTR

Après une première amplification avec le couple d'amorce SIL1/UPM (UPM : 10X Universal Primer A Mix ; Clontech), une seconde PCR avec le couple d'amorces SIL2/NUP (NUP : Nested Universal Primer A ; Clontech) a été réalisée avec 1,5 μ L de la première PCR dans les mêmes conditions d'amplification. L'amplifiat obtenu est ligaturé dans le vecteur pCR 2.1-TOPO et séquencé. La séquence obtenue comporte (Fig. 1) la région 5'UTR de 29 pb et 236 pb de la région codante du gène *SILVER*.

Obtention de la région 3'UTR

La même procédure a été employée pour obtenir la région 3'UTR du gène en utilisant les couples d'amorces SIL3/UPM et SIL4/NUP en première et en deuxième PCR respectivement. L'amplifiat obtenu a été également ligaturé dans le vecteur pCR 2.1-TOPO et séquencé. La séquence obtenue comporte les 27 dernières paires de bases de la région codante (Fig. 1) suivie de la région 3'UTR d'une taille de 107 pb et se termine par une queue poly(A).

Isolement de la totalité de la partie codante du gène *SILVER*

A partir des informations de séquence des régions 5' et 3' UTRs (Fig. 1) nous avons fait synthétiser trois amorces SIL5 (sens), SIL6 et SIL17 (anti-sens). Ces amorces ont été utilisées en première PCR (SIL5/SIL6) et en deuxième PCR (SIL5/SIL7) pour amplifier la totalité de la partie codante du gène *SILVER* à partir de l'ADNc des races charolaise et salers. 4 µl de chacun des amplifiats (charolais et salers) ont été clonés séparément dans le vecteur TOPO XL (Invitrogen) et séquencés. La figure 1 présente la totalité de la séquence obtenue pour la race charolaise.

Découverte de l'allèle charolais

La comparaison des séquences codantes du gène *SILVER* charolais et salers a révélé une seule différence : la substitution d'une guanine (Fig. 1) en position 64 chez le salers en une adénine chez le charolais. Nous avons désigné cet allèle du gène *SILVER* : *si*.

Etablissement de la structure génomique de la partie codante du gène *SILVER*

Pour obtenir la totalité de l'information génétique contenant la partie codante du gène *SILVER* de la race charolaise, nous avons utilisé le couple d'amorces SIL5/SIL9 (Fig. 1). En utilisant une Taq polymérase (Expand Long Template PCR System, Roche, référence 1 681 834) qui permet d'amplifier des fragments d'ADN jusqu'à 20 kpb, nous avons obtenu un fragment d'ADN génomique charolais d'environ 8 kpb. Ce dernier a

été cloné dans le vecteur TOPO XL (Invitrogen) et entièrement séquencé. La figure 2 représente la structure exon/intron de la partie codante du gène *SILVER* charolais.

Génotypage de l'allèle *si*

Pour l'étude de cette région, nous avons fait synthétiser une amorce (SIL8) dans la première région intronique (Fig. 2). En utilisant le couple d'amorce SIL10/SIL8, on obtient un fragment d'ADN génomique de 294 pb. Le séquençage direct de l'amplifiat nous renseigne immédiatement sur la situation de la mutation charolaise dans les autres races. Nous avons également analysé le cas de certains croisés dont l'un des parents est un individu charolais. Le tableau 1 ci-après présente les résultats du génotypage de allèle *si* et pour différentes races bovines.

Races bovines	Allèles du gène <i>SILVER</i>					Nombre d'individus testés
	<i>si/si</i>	<i>SI/SI</i>	<i>SI/si</i>	<i>si/si₁</i>	<i>SI/si₁</i>	
Charolaise	+	-	-	-	-	41
Limousine	-	+	-	-	-	11
Blonde d'Aquitaine	-	+	-	-	-	5
Salers	-	+	-	-	-	8
Maine Anjou	-	+	-	-	-	3
Montbéliarde	-	+	-	-	-	3
Gasconne	-	+	-	-	-	12
Aubrac	-	+	-	-	-	10
Parthenaise	-	+	-	-	-	3
Bazadaise	-	+	-	-	-	6
Normande	-	+	-	-	-	10
Blanc bleue	-	+	-	-	-	6
Prim'Holstein	-	+	-	-	-	1

Croisés	4	-	-	+	-	-	5
Charolaise	1	-					
		-	-	-	+	-	
		-					
Simmental	2	-	+	-	-	-	12
		-					
5		-	-	-	-	+	
française	5	-					
		-	-	-	-	-	
		+					

Tableau 1 : Génotypage de l'allèle *si* et *si₁* de différentes races bovines. L'allèle *si* est caractéristique de tous les individus de la race Charolaise. Cinq animaux croisés dont l'un des parents est charolais ont été également génotypés pour l'allèle *si*. Un des croisés est hétérozygote *si/si₁*. Il porte l'allèle charolais *si* et l'allèle *si₁*. L'allèle *si₁* caractérise les individus d'origine Simmental.

III) Analyse des données expérimentales

Transcrit et produit du gène *SILVER* bovin

L'ARNm du gène *SILVER* bovin a une taille de 2086 pb. Les régions 5' et 3' UTRs ont une taille de 29 pb et 107 pb respectivement (Fig.1). Le cadre de lecture ouvert a une taille de 1950 pb et code une protéine de 649 acides aminés avec un peptide signal de 24 acides aminés (Fig. 1).

Structure génomique de la partie codante

La partie codante du gène *SILVER* bovin comporte 11 exons et 10 introns (Fig.2). Les tailles et la position des différents exons sont mentionnées dans le tableau 2 ci-après. Les sites donneurs (GT) et accepteurs (AG) de l'épissage sont parfaitement conservés.

Exons codants	Coordonnées au niveau		Tailles pb
	Génomique	Transcrit	
Exon1	22-97	30-105	76
Exon2	2318-2428	106-216	111
Exon3	2574-2720	217-363	147
Exon4	3796-3930	364-498	135
Exon5	4307-4468	499-660	162
Exon6	4725-5405	661-1341	681
Exon7	6313-6429	1342-1458	117
Exon8	6673-6757	1459-1543	85
Exon9	6867-7072	1544-1749	206
Exon10	7180-7267	1750-1837	88
Exon11	7890-8031	1838-1979	142

Tableau 2 : Positions des exons codants au niveau génomique et au niveau du transcrit du gène *SILVER* Bovin. La position du premier nucléotide au niveau génomique correspond au premier nucléotide 5' de l'amorce SIL10 (Fig. 2). Au niveau du transcrit le premier nucléotide correspond au démarrage de la transcription (Fig. 1).

Appartenance raciale de l'allèle *si* et la découverte d'un nouvel allèle

L'analyse des données du génotypage (tableau 1) démontre que l'allèle *si* à l'état homozygote est rencontré uniquement pour les individus appartenant à la race charolaise. Les individus croisés de première génération dont l'un des parents est charolais sont également identifiables par leur génotype hétérozygote (*si/SI*).

Un des croisés (tableau 1) que nous avons analysé présente le génotype suivant : *si/si_l*. Il porte l'allèle charolais et un nouvel allèle *si_l*. L'allèle *si_l*, se caractérise (Fig. 1) par la délétion de trois nucléotides T, T, et C en position 53, 54 et 55 respectivement ($\Delta T53$, $\Delta T54$ et $\Delta C55$). Les positions sont indiquées par rapport au premier nucléotide (adénine A) du démarrage de la traduction. Cette délétion engendre (Fig.1) la perte d'un acide aminé leucine en position 18 ($\Delta L18$). Du fait de la position de cette délétion (adjacente à la mutation charolaise) en plus du rôle de l'acide aminé (leucine) dans l'efficacité de l'élimination du peptide signal, ce deuxième allèle du gène *SILVER* doit avoir un effet similaire à l'allèle charolais : une dilution de la couleur de la robe. Une des races, si non la seule qui possède un effet de dilution similaire à celui du charolais est la race Simmental.

Génotypage de l'allèle *si_I*

Nous avons génotypé 12 individus appartenant à la race Simmental française. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1. L'allèle *si_I* est rencontré dans la race simmental française à l'état homozygote (*si_I/si_I*) et à l'état hétérozygote (*si_I/SI*). L'allèle sauvage à l'état homozygote (*SI/SI*) est également rencontré.

Homologies avec les données disponibles dans les banques

1. Données humaines et murines

La protéine Silver bovine (nommée également Pmel17) présente 79% et 76% d'homologie avec ses homologues humain (ACC. AK092881) et murin (ACC. AK092881) respectivement. Il est à noter que l'acide aminé Glycine (G) qui se trouve substitué par une arginine (R) dans le cas de la race bovine charolaise (Fig.1) est conservé chez les autres bovins, l'homme et la souris.

2. Données bovines

La comparaison de la séquence du transcrit du gène *SILVER* bovin avec les données disponibles dans les banques révèle la présence d'informations de séquences du gène *SILVER* bovin. Ces séquences sont de deux types : des ESTs (ACC : BM106313 ; AW352955 ; AW478070 ; BF604634 ; BF599555), mais également une séquence partielle (ACC : M81193) du transcrit du gène *SILVER* bovin.

Cette séquence partielle a été publiée sous le nom de RPE1 (retinal pigment epithelium) en 1992 par Kim RY et Wistow GJ (The cDNA RPE1 and monoclonal antibody HMB-50 define gene products preferentially expressed in retinal pigment epithelium, Exp Eye Res 1992 Nov ; 55 (5) : 657-62). Elle a été isolée à partir de l'épithélium rétinien. La séquence RPE1 (Fig. 3) publiée par Kim et Wiston correspond probablement à une séquence partielle du transcrit du gène *SILVER* bovin ou à un isoforme du même gène, exprimé au niveau de la rétine. Il lui manque (Fig. 3) en effet 499 pb de la région 5', région où se trouve justement la mutation charolaise. La séquence diffère également de celle que nous avons identifié pour le gène *SILVER* par : la substitution de l'adénine en position 1151 par une cytosine (A1151C) ; la délétion du codon CAG en position 1458 (Δ CAG1458) ; la substitution de la guanine en position 1461 par une adénine (G1461A) et la substitution de la cytosine en position 1864 par

une adénine (C1864A). Les positions sont citées par rapport au transcrit bovin charolais (Fig. 3).

Ces différences au niveau de la séquence nucléotidique se traduisent par des modifications au niveau peptidique (Fig. 4). La délétion Δ CAG1458 conduit à la délétion de l'acide aminé glutamine en position 477 (Δ Q477) ; la substitution G1461A au remplacement de l'acide aminé glycine par l'acide aminé sérine en position 478 (G478S) et la substitution C1864A au changement de l'acide aminé alanine en position 612 par l'acide glutamique (A612E). La substitution A1151C est silencieuse. La position des acides aminés est citée par rapport à la séquence peptidique que nous avons déterminée (Fig. 4).

III) Commentaire et Discussion

La mutation *si* identifiée constitue le premier et unique marqueur moléculaire et génétique caractérisant une seule race bovine en l'occurrence la race charolaise à l'exclusion de toutes les autres races. Sa découverte résulte de l'analyse des données phénotypiques et moléculaires obtenues chez la souris et l'homme publiées par d'autres auteurs (Berson *et al.*, Mol Biol Cell 2001 12(11):3451-64 ; Raposo *et al.*, J Cell Biol. 2001 Feb 19;152 (4):809-24 ; Kwon *et al.*, Nucleic Acids Res. 1995 Jan 11, 23(1):154-8 ; Kwon *et al* Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 Oct 15; 88(20):9228-32 ; Kim *et al.*, 1992, Exp Eye Res Nov;55(5):657-62.). Elle prend en compte les travaux concernant la structure des mélanosomes chez les bovins (Renieri *et al.*, Pigment Cell Res. (1993), 6, 165-170). Elle est également basée sur une réévaluation des données de séquences murines, humaines et bovines disponibles dans les banques. Elle est aussi l'aboutissement d'un travail expérimental spécifique exploitant le génome des races bovines sélectionnées par les professionnels sur la base de leur phénotype de coloration de la robe.

Le marqueur génétique, sujet de cette innovation, caractérise l'allèle du gène bovin *SILVER* (nommé également *PMEL 17*, *GP100* ou *ME20M*). Le gène *silver* de la souris participe à la biogenèse du mélanosome et cela est également probable chez les autres mammifères. La mutation du gène bovin *PMEL17* (*SILVER*) identifie ce dernier comme le gène de dilution, nommé ainsi précédemment sur la base des nombreuses

observations découlant de l'analyse des phénotypes d'animaux croisés, l'un des parents étant un charolais de race pure (inscrit au Herd Book).

L'allèle *si* charolais du gène *PMEL17* est caractérisé par la substitution de la guanine en (Fig.1) position 64 par une adénine (G64A). Cette substitution modifie le codon GGG en position 22, spécifiant l'acide aminé glycine ou G, en un codon AGG spécifiant l'arginine ou R (le nucléotide n°1 correspond à l'adénine du codon de démarrage ATG qui spécifie la méthionine ou M ; Fig. 1).

La mutation charolaise G64A affecte le peptide signal de la protéine PMEL 17, en un site essentiel pour sa maturation correcte dans le réticulum endoplasmique du mélanocyte. Ainsi, la protéine PMEL 17 incorrectement maturée ne peut plus s'engager dans la voie normale de son adressage au mélanosome via l'appareil de Golgi, organelle au sein duquel s'effectue la glycosylation. La PMEL 17 mutée ne peut donc pas atteindre finalement sous une forme correcte le mélanosome où sa fonction normale est de participer à la matrice sur laquelle s'effectue la polymérisation des mélanines et leur fixation. Le mélanosome charolais n'est donc pas ou très peu coloré, en raison du défaut structural ou de l'absence de la protéine PMEL17. A l'état homozygote, les deux allèles du gène *SILVER* sont mutés, ce qui a pour conséquence que toutes les protéines PMEL17 sont inefficaces dans la polymérisation et le dépôt des mélanines. Ainsi la mutation G64A conduit à la formation de la couleur « blanc crémeux », typique du bovin charolais. A l'état hétérozygote, un seul allèle est muté ce qui entraîne probablement que seule une moitié des protéines PMEL17 est inefficace. Le défaut partiel de la matrice du mélanosome se manifeste par une dilution de la couleur de l'animal croisé.

Dans le cas du deuxième allèle *si₁*, il s'agit de la délétion de trois nucléotides ($\Delta T53$, $\Delta T54$ et $\Delta C55$) dans la région codant le peptide signal. Cet allèle *si₁* conduit précisément à la délétion d'un acide aminé hydrophobe (leucine). Du fait de la position de cette délétion (adjacente à la mutation charolaise) en plus du rôle de l'acide aminé (leucine) dans l'efficacité de l'élimination du peptide signal, ce deuxième allèle du gène *SILVER* aura un effet similaire à l'allèle charolais : une dilution de la couleur de la robe. Nous avons génotypé 12 individus de la race simmental française. 5 individus sont homozygotes *si₁/si₁*, 5 autres sont hétérozygotes *SI/si₁* et deux possèdent l'allèle sauvage à l'état homozygote (*SI/SI*).

La race simmental a le même ancêtre commun datant du moyen âge et dont le berceau se trouve dans la vallée de la rivière «Simme» en suisse, dans l'Oberland bernois (canton de Berne).

5 L'hétérozygotie que présente la race simmental française n'est pas surprenante dans la mesure où elle fait partie des races laitières en France qui sont très ouvertes sur l'extérieur, où la proportion de gènes étrangers atteint ou dépasse 75% (Boichard et al. 1996, INRA Prod. Anim., 9 (5), 323-335).

REVENDICATIONS

1. Utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

2. Utilisation selon la revendication 1, de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, codant pour la protéine bovine SI représentée par SEQ ID NO : 2, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races bovines, ou de différents troupeaux bovins regroupant chacun plusieurs populations ou races bovines.

3. Utilisation de séquences nucléotidiques selon la revendication 1 ou 2, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à une population ou race bovine particulière, ou à un troupeau bovin particulier, ou, au contraire, permettant de certifier l'exclusion de cet animal de cette population ou race, ou de ce troupeau particulier.

4. Utilisation de séquences nucléotidiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les populations ou races bovines ou troupeaux bovins sont d'origine française.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 :

– de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si* représentée par SEQ ID NO : 3, codant pour la protéine bovine si représentée par SEQ ID NO : 4, ou à des fragments de cette forme allélique comprenant la mutation G93A par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race charolaise,

— de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si*₁ représentée par SEQ ID NO : 5, codant pour la protéine bovine *si*₁ représentée par SEQ ID NO : 6, ou à des fragments de cette forme allélique comprenant une délétion des trois nucléotides TTC situés aux positions 82, 83 et 84 par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race simmental,

— de la séquence nucléotidique correspondant au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou à des fragments de ce gène, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de certifier l'exclusion d'un animal de la race charolaise.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si*₁, représentées respectivement par SEQ ID NO : 1, 3, et 5, lesdits fragments étant choisis parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 desdites séquences.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si*₁, lesdits fragments étant choisis parmi ceux de 294 nucléotides délimités par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1 et 3, ces fragments étant représentés respectivement par les séquences SEQ ID NO : 7, et SEQ ID NO : 8, et le fragment de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5, ce fragment étant représenté par la séquence SEQ ID NO : 9.

8. Utilisation d'amorces nucléotidiques permettant d'amplifier le nombre de copies du gène *SILVER*, ou des différentes formes alléliques de ce gène, ou des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, tels que définis dans l'une des revendications 1 à 7, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

9. Utilisation d'amorces nucléotidiques selon la revendication 8, sous forme de couples d'amorces 5'-3', ces couples étant tels que :

– l'amorce 5' est choisie parmi l'amorce SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– l'amorce 3' est choisie parmi l'amorce SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

10. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou aux fragments suivants du gène *SI* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 1,

– le fragment SEQ ID NO : 7 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 1.

11. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si* bovin représenté par SEQ ID NO : 3, ou aux fragments suivants du gène *si* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 3,

– le fragment SEQ ID NO : 8 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 3.

12. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si₁* bovin représenté par SEQ ID NO : 5, ou aux fragments suivants du gène *si₁* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 5,

– le fragment SEQ ID NO : 9 de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5.

13. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle comprend :

– la séquence nucléotidique SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– la séquence nucléotidique SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

14. Couples d'amorces, dont chacune des deux amorces comprend, indépendamment l'une de l'autre, environ 10 à environ 30 nucléotides, caractérisés en ce

qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

15. Couples d'amorces pour l'amplification génique selon la revendication 10, caractérisé en ce que :

– l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13.

16. Procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

– une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si*₁, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,

– une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

17. Procédé d'identification selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, ou des fragments de ces formes alléliques, est effectué à l'aide d'un couple d'amorces selon la revendication 14 ou 15.

5

18. Procédé d'identification selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que :

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race charolaise ou ayant au moins un ascendant de race charolaise,

10

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si₁* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race simmental ou ayant au moins un ascendant de race simmental,

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *SI*, permet de certifier que ledit échantillon ne provient pas d'un animal de la race charolaise.

15

19. Kit pour la mise en oeuvre d'un procédé selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un couple d'amorces selon la revendication 14 ou 15, et le cas échéant les réactifs nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*.

20

1/9																	
5' UTR																	
-29	G	G	T	C	T	T	T	G	G	T	T	G	C	T	G	G	A
SIL5	G	G	T	C	T	T	T	G	G	T	T	G	C	T	G	G	A
-1	A	A	G	A	G	A	A	C	A	G	G	A	A	C	A	G	G
+1	A	T	G	A	T	G	A	T	G	A	T	G	A	T	G	A	T
M	D	L	V	L	R	K	Y	L	L								
	H	V	A	L	M	G	V	L	L	A	V	R	T	T	E	G	P
	CAT	GTG	GCT	CTG	ATG	GGT	GTT	CTT	CTG	GCT	GTA	AGG	ACC	ACA	GAA	GGA	CCC
	D	R	D	W	L	G	V	S	R	Q	L	R	I	K	A	W	N
	GAC	AGG	GAC	TGG	CTT	GGT	GTC	TCA	AGG	CAG	CTC	AGA	ATT	AAA	GCA	TGG	AAC
	Q	L	Y	P	E	W	T	E	S	Q	G	P	D	C	W	R	G
	CAG	CTG	TAT	CCA	GAG	TGG	ACA	GAA	AGC	CAG	GGG	CCT	GAC	TGC	TGG	AGA	GGT
	H	I	S	L	K	V	S	N	D	G	P	T	L	I	G	A	N
	CAC	ATA	TCC	CTG	AAG	GTC	AGC	AAT	GAT	GGG	CCT	ACA	CTG	ATT	GGG	GCA	AAT
	S	F	S	I	A	L	H	F	P	K	S	Q	K	V	L	P	D
	TCC	TTC	TCT	ATT	GCC	TTG	CAC	TTT	CCT	AAA	AGC	CAA	AAG	GTG	CTG	CCA	GAT
	Q	V	I	W	A	N	N	T	I	I	N	G	S	Q	V	W	G
	CAG	GTC	ATC	TGG	GCC	AAC	AAC	ACC	ATC	ATC	AAT	GGG	AGC	CAG	GTG	TGG	GGA
	Q	L	V	Y	P	Q	E	P	D	D	T	C	I	F	P	D	G
	CAG	CTG	GTA	TAT	CCC	CAA	GAA	CCT	GAT	GAT	ACC	TGC	ATC	TTC	CCC	GAT	GGG
	P	C	P	S	G	P	L	S	Q	K	R	C	F	V	Y	V	W
	CCC	TGC	CCT	TCT	GGC	CCT	CTA	TCT	CAG	AAA	AGA	TGC	TTT	GTT	TAT	GTC	TGG
	T	W	D	Q	Y	W	Q	V	L	G	G	P	V	S	G	L	S
	ACC	TGG	GAC	CAA	TAC	TGG	CAA	GTT	CTG	GGG	GGC	CCA	GTG	TCT	GGA	CTG	AGC
	G	T	D	K	A	M	L	G	T	Y	N	M	E	V	T	V	Y
	GGG	ACA	GAC	AAG	GCA	ATG	CTG	GGC	ACA	TAT	AAC	ATG	GAA	GTG	ACT	GTC	TAC
	R	R	G	S	Q	S	Y	V	P	L	A	H	S	S	S	A	F
	CGC	CGG	GGG	TCC	CAG	AGC	TAT	GTG	CCC	CTC	GCT	CAC	TCC	AGT	TCA	GCC	TTC
	I	T	D	Q	V	P	F	S	V	S	V	S	Q	L	Q	A	L
	ATT	ACT	GAC	CAG	GTG	CCC	TTC	TCT	GTG	AGT	GTG	TCT	CAG	CTG	CAG	GCC	TTG
	G	R	N	K	R	F	L	R	K	Q	P	L	T	F	A	L	Q
	GGA	AGG	AAC	AAG	CGC	TTC	CTG	AGA	AAG	CAG	CCT	CTG	ACC	TTT	GCC	CTC	CAG
	H	D	P	S	G	Y	L	A	G	A	D	L	S	Y	T	W	D
	CAT	GAT	CCC	AGT	GGC	TAT	TTG	GCT	GGG	GCT	GAC	CTT	TCC	TAC	ACC	TGG	GAC
	G	D	S	T	G	T	L	I	S	R	A	L	T	V	T	H	T
	GGT	GAC	AGT	ACA	GGG	ACC	CTG	ATC	TCT	CGG	GCA	CTC	ACG	GTG	ACT	CAC	ACT
	L	E	S	G	P	V	T	A	Q	V	V	L	Q	A	A	I	P
	CTA	GAG	TCT	GGC	CCA	GTC	ACT	GCA	CAG	GTG	GTG	CTG	CAG	GCT	GCC	ATT	CCT
	T	S	C	G	S	S	P	V	P	G	T	T	D	R	H	V	T
	ACC	TCC	TGT	GGC	TCC	TCT	CCA	GTT	CCA	GGC	ACT	ACA	GAT	AGG	CAT	GTG	ACA
	A	E	A	P	G	T	T	A	G	Q	V	P	T	T	E	V	M
	GCA	GAG	GCT	CCT	GGA	ACC	ACA	GCT	GGC	CAA	GTG	CCT	ACT	ACA	GAA	GTC	ATG
	T	T	P	G	Q	V	P	T	A	E	A	P	G	T	T	V	G
	ACC	ACA	CCT	GGC	CAG	GTG	CCA	ACT	GCA	GAG	GCC	CCT	GGC	ACC	ACA	GTT	GGG
	V	P	T	T	E	D	V	G	T	T	P	E	Q	V	A	T	S
	GTG	CCA	ACC	ACA	GAG	GAT	GTA	GGT	ACC	ACA	CCT	GAG	CAG	GTG	GCA	ACC	TCC
	V	L	S	T	T	P	V	E	M	P	T	A	K	A	T	G	R
	GTC	TTA	AGT	ACA	ACA	CCA	GTG	GAG	ATG	CCA	ACT	GCA	AAA	GCT	ACA	GGT	AGG

Figure 1

2/9

P	E	V	S	T	T	E	P	S	G	T	T	V	T	Q	G	T	T	406
CCT	GAA	GTG	TCA	ACT	ACA	GAG	CCC	TCT	GGA	ACC	ACA	GTT	ACA	CAG	GGA	ACA	ACT	1218
P	E	L	V	E	T	T	A	G	E	V	S	T	P	E	P	A	G	424
CCA	GAG	CTG	GTG	GAG	ACC	ACA	GCT	GGA	GAG	GTG	TCC	ACT	CCT	GAG	CCT	GCG	GGT	1272
S	N	T	S	S	F	M	P	T	E	G	T	A	G	S	L	S	P	442
TCA	AAT	ACT	AGC	TCA	TTC	ATG	CCT	ACA	GAA	GGT	ACT	GCA	GGC	TCC	CTG	AGT	CCC	1326
L	P	D	D	T	A	T	L	V	L	E	K	R	Q	A	P	L	D	460
CTG	CCG	GAT	GAC	ACT	GCC	ACC	TTA	GTC	CTG	GAG	AAG	CGC	CAA	GCC	CCC	CTG	GAT	1380
C	V	L	Y	R	Y	G	S	F	S	L	T	L	D	I	V	Q	G	478
TGT	GTT	CTG	TAT	CGC	TAT	GGC	TCC	TTT	TCC	CTC	ACC	CTG	GAC	ATT	GTC	CAG	GGT	1434
I	E	S	A	E	I	L	Q	A	V	S	S	S	E	G	D	A	F	496
ATT	GAG	AGT	GCT	GAG	ATC	CTA	CAG	GCT	GTG	TCA	TCC	AGT	GAA	GGA	GAT	GCA	TTT	1488
E	L	T	V	S	C	Q	G	G	L	P	K	E	A	C	M	D	I	514
GAG	CTG	ACT	GTG	TCT	TGC	CAA	GGC	GGG	CTA	CCC	AAG	GAA	GCC	TGC	ATG	GAC	ATC	1542
S	S	P	G	C	Q	L	P	A	Q	R	L	C	Q	P	V	P	P	532
TCA	TCG	CCA	GGG	TGT	CAG	CTG	CCT	GCC	CAG	CGG	CTG	TGT	CAG	CCT	GTG	CCC	CCC	1596
S	P	A	C	Q	L	V	L	H	Q	V	L	K	G	G	S	G	T	550
AGC	CCA	GCC	TGC	CAG	CTG	GTT	TTG	CAC	CAG	GTA	CTG	AAG	GGT	GGC	TCA	GGG	ACC	1650
Y	C	L	N	V	S	L	A	D	A	N	S	L	A	M	V	S	T	568
TAC	TGC	CTC	AAT	GTG	TCT	TTG	GCT	GAT	GCC	AAT	AGC	CTG	GCG	ATG	GTC	AGC	ACC	1704
SIL3 →																		
Q	L	V	M	P	G	Q	E	A	G	L	R	Q	A	P	L	F	V	586
CAG	CTT	GTC	ATG	CCT	GGG	CAA	GAA	GCA	GGC	CTC	AGG	CAG	GCT	CCT	CTG	TTC	GTG	1758
G	I	L	L	V	L	T	A	L	L	L	A	S	L	I	Y	R	R	604
GGC	ATC	TTG	CTG	GTG	CTA	ACA	GCT	TTG	TTG	CTT	GCA	TCT	CTG	ATA	TAC	AGG	CGA	1812
R	L	M	K	Q	G	S	A	V	P	L	P	Q	L	P	H	G	R	622
AGA	CTT	ATG	AAG	CAA	GGC	TCA	GCA	GTC	CCC	CTT	CCC	CAG	CTG	CCA	CAC	GGT	AGA	1866
T	Q	W	L	R	L	P	W	V	F	R	S	C	P	I	G	E	S	640
ACC	CAG	TGG	CTA	CGT	CTG	CCC	TGG	GTC	TTC	CGC	TCT	TGC	CCC	ATT	GGT	GAG	AGC	1920
K	P	L	L	S	G	Q	Q	V	*	SIL7 ←								649
AAA	CCC	CTC	CTC	AGT	GGA	CAG	CAG	GTC	TGA	GTG	CTC	TTA	TGT	GAA	GTC	ATG	ATT	1974
SIL4 →																		
TAC	CCA	GGT	GGA	CAG	CAA	GGC	CTG	TCT	TTT	CTC	TGG	TCT	TCC	CTC	AGA	GAC	TAC	2028
SIL6 ←																		
CAT	TGC	CTG	AAA	TAA	AGA	CTC	AGA	ACT	TG	SIL9 ←								2057
3'UTR																		
Poly(A)																		

Figure 1 (suite)

3/9

SIL10

GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTGGTGTGAGAAAAATACCTTCTCCATGTGGCTCTGATGGGTGTTCTTCTGGC 80
 TGTAAAGGACCACAGAAGGTGAGTGTGGGATGTTGGACATGAACAAGTGTGAATTTGGGGTTGCACACCTGCTCTGGTTTT 160
 TCTCTCCCTAAAATGGAAGATATCAGTAGTGTCTCAGGTGTCTCCACCCATTGATTTAGTGAGGACATGGGCAACTGA 240
 GCTCCCTCCCCACATGAAGATTTGGGTGCATGTGTGTTTCAGGCCTTGGGACTGAACCTGAAAACAACCCCATCTACCTG 320
 GATGGGTGAGAGAACAGTATGTCTCCGTGGCCCTAATTTTGAGATGCTGAATAGTGAGCTGGAACATGGGTGCCAAGG 400
 TAGTAAAATGAGTGGAACTCATTAGGCTTTGTCTCAGGCCTTGGGATAGGGTATTTAGGAGATAGAGAAAGATAGGA 480
 GATAGGAGAAAGGAGAAAGAGGATGTGGTATTGGATAGAAGGGTAATGAGGCACCTCATCCCTCTTTGGGATGGGCATG 560
 GGTGAACACAGCCAGGCTTTTGTCTGGGGCTGGAAGAGACAGGCAGAAGGGTCTCAGCTGAGCATCACATGAAAGGGC 640
 TCTGGGGGATTGGGGCTCGTGACAGGAGCAAGCGGGTGGGGTGGGGATGGTGAGAGGGTCTGGAATGTCCCGTGCTGC 720
 TCTGAGGAGGGAGGATTGGGAGTGGAGAAAGAATGGGGCATCTTATGATTCTTTGTTCTTGTGGTGGGTATTCACTGG 800
 GATAATTCTAGATCCTCCCCAAGAGAATCAACCAGGTTTCTGGTACATGTTAGAGATGGAGTGAGGATAGTCTGTGATG 880
 TGCAGAAATATCTACATTGTACCCAGTGGCCCTTTCTCTAGATCCCTGGTCTCACAGACTTCTTGGAACTTCTCCTTG 960
 ATCTGACTTCCCTCATTTCATGGTGTCAATTTCAAGTCTTATTCTTTTACTATGTTCTGTTATTGTATTCTGGAAATATCCTG 1040
 TTCATATGTGTCCACCCAGGCTCTTAATATGTTGTGCTTACTTTTTGGATCCAGATTTTAAATCATAGAAGACATT 1120
 TTTATATAGTTCATGAATTTTGCATGGACTGAGTTTGATAATTTTGTTTAGTGTGAATTAACATTGTGTTTATTTAAGA 1200
 AAAAAAATATTTTTTACAGAACTTACTGAATTTGTAGGGTTTTAAATAACATGATGTCTGGGATTGCTTTTGAAT 1280
 GCTTCAGCCAAAAACAAACGAACAACAAAAATAAAGGATAGATAAAGCAATGTGACAAAATGCTGATAGTTGTTGGAC 1360
 CTTGGGGAGACACATGCAGAGCCATCACATCACTTTTTTTCAGACATCTTCTTGGTCAGTTATAATCATTTTGTTTGTG 1440
 CCCACTCCCAATTTCTACTTGCTCTAGTCCATCCTCCTCAGTGTGCCAAAGTGATCCTTCTAAAACACAAATCTGAT 1520
 CATATTCAAAAAGCTTTTGAAGGGTAAGTTTTATGGTATATGCCATATATCAGTACAACAACAAAATCGTCTGAGGTGC 1600
 CGTTGCCTACAGGATAAAGTCCAACCTCCTTTGCTGGCACTCCAAGCCCCACTCTATCTTCTTGGCCTCATCTCTCAT 1680
 GATGTACATCAGCCACATTGCTAGTGTCTGCTCATGGCCTTCTGCCTAGAATGCTTTATGCCCCAGCCAACATTTACTG 1760
 TCTTCTCAGTCGACCAGAGTGCAATTTACCTGTTTAAATCTATCATTTTGTATACATTGTGCATGTCTATTATGGCT 1840
 CATATTAAGCAATGCCTTGGATTATAGTAATTTATGTATATGTCTATTTTCATATACTTTAACCTGAACCCCTTCAGAACC 1920
 ATTTCTTTTTCATTTCTTAAATTTCTTGCACCTAGCCAGTGCCTGGTACGTCTGTTGGTATTTCAGTAGATTAAATGCAC 2000
 TTTAAGGAACTTCCCTTGTGTCCATCAAGTGGCTAAGGCTCTGTGCTCCCAATGCAGGGGACCAGGGTTCAATCTCAGG 2080
 TCAGGGAAGTATAGTCCACAGGTCACAACCTAAGAGTTTGCAAGCCACAACCTACCTGACCTCACATGCCACAACCTAATCGA 2160
 AGATCCCTCGTGCTGCAACTAAGTCTAGTGCAGTTAAATATATTTTTTAAATGCACCTTGAATGTGAGAATGAATGATG 2240
 TGTACAGACACTGTTGTCCCTGAGAAGGGAGTGAGTAATGATTTGAGGGCCCTCATAGTATATCTTCTTTTATGGAC 2320
 CCAGAGACAGGGACTGGCTTGGTGTCTCAAGGCAGCTCAGAAATTAAGCATGGAACAGACAGCTGTATCCAGAGTGGACA 2400
 GAAAGCCAGGGGCTGACTGCTGGAGAGGTAGGAATTTGGCAATTTCCAGGGAGGATATGGTGGAAATGGGTGGGGAGGG 2480
 GAACGGGGTTGAATGTACTTAGGAAGATAGGGAAGGAAAAGGCATACAGGGAGGAGAAGCCAAGGAGCTAATTAATGCAG 2560
 CTGCCCTTTTCAGTGGCCACATATCCCTGAAGGTGAGCAATGATGGGCTTACACTGATTGGGGCAAATGCTTCCTTCTC 2640
 TATTGCCTTGCACTTTCCTAAAAGCCAAAAGGTGCTGCCAGATGGGCAGGTCTATCTGGGGCAAACACACCATCATCAATG 2720
 GTGAGTACCTCTCCGCCTCCTTCCCAAGGTCCAGAATCCCTGGTATCCCAATGAGCTCAAGGAATCCTCCTCCTCTTTT 2800
 TTTTTTTTTTTTTTACAAATTATATATGTAACACATATCACTGCAGAAAAATTAGAAAACACAGATAAACCAAAAAGA 2880

Figure 2

4/9

AAAAAAATTATAGTTCCCCAAATGGGGCACAGAAGACCCAGTGGACATAGAAGTTGGATAGACTTGGATTAAACTGGTT 2960
 ACCAGTATGTGACCCCTGGACAAGTCACTGAATTGTTTTGTTCTTCATTCCCTTATCTATAGAATGGGGATGATAACACT 3040
 TTAAAAGGTTCTTGTAAAGGATTAAATGTGATAATATATAAAGATTTTAGCATAATGCCTGCCCTGTGCTGTGCTTAGTA 3120
 CCTAGTTTAGACGCTTTGCAACCCCATGGACTGTAGCCACCAGGCTCCTCTGTCCATGTGGATTCTGCAGGCAAGAAT 3200
 ACTGGAGTGGGTACCATGCACCTCCAGGGGATCTTCCAACTCAGGGATCGAACCAGGTCTAGCCTACAGTATTA 3280
 ATTGATGCTGTTATTTTACTTTTATCCCACTAGCTAGAGCACATCATCCTAGACATTTTGATACATGGCCTACCAATTT 3360
 GTGTCCAGTGTAAGAATATACATGTGTGTCTCAGTGGCTCAGTCGTGTCTGACTCTTTGCAACCCCATGGACTGTAGCC 3440
 CGCGAAAGCTCCTCTGCCCATGGGATTGCCAGCCAAGAATACTGGAGCAGGTTGCCATTTCTTCTCCAGGGGATCTTT 3520
 CAACACAGGGATTGAATCCTTGTCTCCTGTGTTTCTGCAATTGGCAGGTGTATTCTTTACCACTGAGCCACCTGGGAAAC 3600
 CCCTTAAGTATATACACATAAATCTTTTATAGTTTCCATTCTCCCTTCTACCACTCCAAATAGGTTATACCAAGGAGAAT 3680
 GTATTTTGGTAGCTAGGCAGTATTCTGGAGCCCCCTCTCTGGGAGTCACTGTTAAAGGTTTGGTGTACAGTGAGGAATGC 3760
 CAGGGATTGAGGGAGACTTGCTGTCTTCTTTTCAGGGAGCCAGGTGTGGGGAGGACAGCTCGTATATCCCCAAGAACTG 3840
 ATGATACCTGCATCTTCCCCGATGGGGAGCCCTGCCCTTCTGGCCCTCTATCTCAGAAAAGATGCTTTGTTTATGTCTGG 3920
 AAGACCTGGGGTAAAGAGTTTCCCTTCTCTGGCCTGTCATTACACTTAAATTCACCTTCTTCTACCTGATCCCCTTTCTT 4000
 TTGGTCTCATCCTTAAATTCCTGTGAGTTTCCCTAATCTTCACTTCCCCCATGACTCCTTCTCTTCCACAGCACCTAGTC 4080
 AACTCTATTATACTTCTTTCTGGGAGCCCTGCTCCAATTATAGTCCCATCCCATGGACCCTCTCATAAGGACTTTTTTCC 4160
 TGCCCAACATATGCAAGCTTAAACTCTCTGAAATAACCATCCTTGATACATCTCCTGACCTTCCTTCTCTGGTTCCATCT 4240
 CTAACCCTGCCCCAGTCTCCTTTGACCAGTAACCCCTTCCCTACTCTTCTTTCCAAAACCTCAGACCAATACTGGCAA 4320
 GTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGAGCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGGCACATATAACATGGAAGTGAAGTGT 4400
 CTACCACCGCCGGGGTCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTGGTAAGGACTGAG 4480
 GAGGGGACAAGGCCAGTTGCAGGGCAGGAGAAGGTGGGGAGGCTGGGCTGGACAGGAAAGGGGAAAGAGGAAATGGTGTG 4560
 TAACCTTACAGGGGCAGAACAGGAAGATGTGGGCAGAGGATGTGGGGCTTGAGGCCGTGAAGGGCCAGGCAGCTTGG 4640
 GTTGGTTGAAAAATATGGCTGTGAAAGAAGAAGCTGACAGAAAGAAGAACTTATGGTTCTCACTTTCTCTGACTCCAATC 4720
 CCAGACCAGGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTCTCTCAGCTGCAGGCCTTGGATGGAGGAACAAGCGCTTCTCTGAGAAAGCA 4800
 GCCTCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCAGTGGCTATTTGGCTGGGGCTGACCTTTCTTACACCTGGGACTTTG 4880
 GTGACAGTACAGGGACCCTGATCTCTCGGGCACTCAGGCTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCCACTCACTGCACAG 4960
 GTGGTGCTGCAGGCTGCCATTCTCTCACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCAGGCACCTACAGATAGGCATGTGACAAC 5040
 TGCAGAGGCTCCTGGAACCACAGCTGGCCAAGTGCCCTACTACAGAAGTCATGGGCACCACACCTGGCCAGGTGCCAACTG 5120
 CAGAGGCCCTGGCACCACAGTTGGGTGGGTGCCAACACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCC 5200
 AAAGTCTTAAGTACAACACCAGTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAGTGTCAACTACAGAGCC 5280
 CTCTGGAACCACAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGGAGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTG 5360
 CGGGTTCAAATACTAGCTCATTATGCCTACAGAAGGTACTGCAGGTAAGGGGGCCACCATGAATGAGTTCATAGAGGTG 5440
 GGGCATTTGTACAGCTCTGAAGACCTGAAAGAATTGCTCAGGACCCAGATGTTACTCAATCCTTAGCTTAGCAGTGGAG 5520
 TCCCTCAGAATCTTCACTGGTTTTAAACCCCTAAGTCCCTCTTAATGGCACAGAATAGATCCAGAGTTCAGGAAACC 5600
 AGGGTCTTCTCCTAGGCCAGGGGTAGAGAGCTTATTCTCTTCTCCTGAAGAGAAGTTCAGGAAGCAGTGTGTGATCATTT 5680
 GGTGGTGGTGCTCAGTCATGTCTGACTCTTTGTGACCTCATGGACTATGGCCACCAGGCTCCTCTGTCCATAGAATTCT 5760

Figure 2 (suite 1)

5/9

CCAGGCAAGAACACTGGAGTGGGTGGCCATTTCTCTCCAGGGGATTTCCCTGCCAGGGATTAAACCCGAATTGGCA 5840
 GGTGGATTCTTTACCCGAGCCACCTAGAAAGTCCCATTGTGATCATTAGATAAATACTTATACCTCATTTTCTGATTAAGTG 5920
 TAAACACAGAAATCTTTCTGACACCACTTCCCACCCTGGATTCCCATCCCAAAGTAGGTTTACCTGGAATTGTGGTAGG 6000
 AATACTAAAAAGGGAGAAGTGAGATAGTGACACTATGACTTAACACATGTCAAATGTCTGACCCAGGACCTGGCACAGTG 6080
 TAGGGTGTGATAAACATTTGGGATGTCTAAAATTCTGACTCTAACCTGTGACTCTGGGGCAGTCATTTCTCTTGGGCCT 6160
 TTCTTTATCTTAAAAAATGAGAGTTTCCAGCTCTTGTCTGATTCTAAGCCTGGATCCAGTAGCTCTGACTCTACCTGGAA 6240
 AAATGCTTGTGGGCCTGTTTTAGGTTAGTCATTTGCTTTTTGACTTTGCCTCTTTAATCCTCTCCTCCAGGCTCCCTG 6320
 AGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAGTCCTGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGG 6400
 CTCCTTTTCCCTCACCTGGACATTGTCCGTGAGTCTTGCCCTACATTGTCCGTAAGCTGGTGGAGGGAGGCGTGTGCTGC 6480
 TTAGGGTTGCCAGTGGAAGCACACCTTGGGAAGGAATTACTCACCTGGACAAGGAGAATACCCAGATCCCAGGGGTTTCA 6560
 TATGAAGGCAGAATGGGATTAGGGAGGCAGCCCGAGGACCTTCCTGGCCATGGGCCTTGGGGGAGGATAAGTAGAGGAGT 6640
 CTCAGACTTAAAAAATCTTGCAACTTTGCAGAGGGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTCTATCCAGTGAAG 6720
 GAGATGCATTTGAGCTGACTGTGTCTTGCCAAGGCGGGTGAGTGTCCACGGTTGCCCTGAGAACTCCTGGGGTGACTGC 6800
 TGTCTGTCTCTGTGTCTAGTGTCCCTTCCCAGATTCCCTGACGTAAGCTGACATCTCTCCCAGGCTACCCAAGGAAG 6880
 CCTGCATGGACATCTCATCGCCAGGGTGTGAGCTGCCTGCCAGCGGCTGTGTGAGCTGTGCCCCCAGCCAGCCTGC 6960
 CAGCTGGTTTTGCACCAGGTACTGAAGGGTGGCTCAGGGACCTACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCT 7040
 GCGGATGGTCAGCACCCAGCTTGTATGCCTGGTAGGTAGTTGGACAAGAGGTAGGATGAAGACACGGGGAGATGGTAGA 7120
 GGTACCTACTAGAGGAAGCAGACACTGAATGCAGCCGTATCTGGGATTCCACCCATAGGGCAAGAAGCAGGCCTCAGGC 7200
 AGGCTCCTCTGTTCTGTTGGGCATCTTGCTGGTGCTAACAGCTTTGTTGCTTGCTCTCTGATATACAGGTGAGATCCCCGC 7280
 CATCCTGCTCCCACTCCTTTACCCCTTATTACCACCACCACTCTTCTCATGGGAAGAAGAAACCACCAACCCCTTTGGG 7360
 AAAGTGTAGAGTCCAAGAAAGAGCCAGACTTGAAGTTCAACAGGTCTAGGCTGCAGTCTTGCTGGTGGGACCCCTGGGG 7440
 AAGTCCATTAAACCTTCTGAGCCACTGAAAAGTAGGAACATAATACCTGTCTGTGGGCTGTTTTAGGGCTCTAGAC 7520
 AATGTGAGTAAACACCTGGTTCTGAAACAAAAGTGAATAAATGATGATCTCAATGACTGTTGTTATGAATAATATCAA 7600
 CAGTGGAGAAGAACTCAGTGAAGTGAAGTCTCCACCTGCCAGAAAGGCAATCCCTAGGCCTGGAGGGCTGAGGTCTCTCA 7680
 AAGCAGGGAAGCCTGTAGGGTGAGAGGGAAATGGTCAGAGCTTACCATAAACATAAGAGAGGATAAACCCCTGTTGGTGAG 7760
 AAGAGGAGGGAGCCAGGATCAAGACCAAGTCAACCTGGGTTATGGTTTAGTCTTTTTTTTTTTAGAGAAGCACAAAGAGGT 7840
 TGCCATTGACCACCACTAACCAGTATCCCTGCTTTTCTCCCAATATCAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCTCAGCAGTC 7920
 CCCCTTCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGGCTCTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAG 8000
 CAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAGTGCTCTTATGTGAAGTCATGATTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGT 8080
 CTTTTCTCTGGTCTTCCCTCAGAGACTACCATTCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 8138

←
 SIL9

Figure 2 (suite 2)

6/9

cDNA CH	GGTCTTTGGTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTGGTGCTGAGAAAATACCTTCTCC	60
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGTGGCTCTGATGGGTGTTCTTCTGGCTGTAAGGACCACAGAAGGACCCAGAGACAGGG	120
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ACTGGCTTGGTGCTCTCAAGGCAGCTCAGAATTAAAGCATGGAACAGACAGCTGTATCCAG	180
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	AGTGGACAGAAAGCCAGGGGCCTGACTGCTGGAGAGGTGGCCACATATCCCTGAAGGTCA	240
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	GCAATGATGGGCCTACACTGATTGGGGCAAATGCTTCCTTCTCTATTGCCTTGCACTTTC	300
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	CTAAAAGCCAAAAGGTGCTGCCAGATGGGCAGGTCATCTGGGCCAACAACACCATCATCA	360
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGGGAGCCAGGTGTGGGGAGGACAGCTGGTATATCCCCAAGAACCTGATGATACCTGCA	420
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	TCTTCCCCGATGGGGAGCCCTGCCCTTCTGGCCCTCTATCTCAGAAAAGATGCTTTGTTT	480
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGTCTGGAAGACCTGGGACCAATACTGGCAAGTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGA	540
cDNA RPE1	-----CCAATACTGGCAAGTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGA	41

cDNA CH	GCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGGCACATATAACATGGAAGTGAAGTGTCTACCACC	600
cDNA RPE1	GCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGGCACATATAACATGGAAGTGAAGTGTCTACCACC	101

cDNA CH	GCCGGGGGTCCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTG	660
cDNA RPE1	GCCGGGGGTCCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTG	161

cDNA CH	ACCAGGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTGTCTCAGCTGCAGGCCTTGATGGAAGGAACAAGC	720
cDNA RPE1	ACCAGGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTGTCTCAGCTGCAGGCCTTGATGGAAGGAACAAGC	221

cDNA CH	GCTTCCTGAGAAAGCAGCCTCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCCAGTGGCTATT	780
cDNA RPE1	GCTTCCTGAGAAAGCAGCCTCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCCAGTGGCTATT	281

cDNA CH	TGGCTGGGGCTGACCTTTCCTACACCTGGGACTTTGGTGACAGTACAGGGACCCTGATCT	840
cDNA RPE1	TGGCTGGGGCTGACCTTTCCTACACCTGGGACTTTGGTGACAGTACAGGGACCCTGATCT	341

cDNA CH	CTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCCAGTCACTGCACAGGTGG	900
cDNA RPE1	CTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCCAGTCACTGCACAGGTGG	401

cDNA CH	TGCTGCAGGCTGCCATTTCCTCTACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCAGGCACTACAG	960
cDNA RPE1	TGCTGCAGGCTGCCATTTCCTCTACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCAGGCACTACAG	461

Figure 3

7/9

cDNA CH	ATAGGCATGTGACAACCTGCAGAGGCTCCTGGAACCAACAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAG	1020
cDNA RPE1	ATAGGCATGTGACAACCTGCAGAGGCTCCTGGAACCAACAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAG	521

cDNA CH	AAGTCATGGGCACCACACCTGGCCAGGTGCCAACTGCAGAGGCCCTGGCACCACAGTTG	1080
cDNA RPE1	AAGTCATGGGCACCACACCTGGCCAGGTGCCAACTGCAGAGGCCCTGGCACCACAGTTG	581

cDNA CH	GGTGGGTGCCAACCACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCCAAAG	1140
cDNA RPE1	GGTGGGTGCCAACCACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCCAAAG	641

cDNA CH	TCTTAAGTACAACACCACTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAG	1200
cDNA RPE1	TCTTAAGTACCACACCACTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAG	701

cDNA CH	TGTCAACTACAGAGCCCTCTGGAACCAACAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGG	1260
cDNA RPE1	TGTCAACTACAGAGCCCTCTGGAACCAACAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGG	761

cDNA CH	AGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTGCGGGTTCAAATACTAGCTCATTCA	1320
cDNA RPE1	AGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTGCGGGTTCAAATACTAGCTCATTCA	821

cDNA CH	TGCCTACAGAAGGTACTGCAGGCTCCCTGAGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAG	1380
cDNA RPE1	TGCCTACAGAAGGTACTGCAGGCTCCCTGAGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAG	881

cDNA CH	TCCTGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGGCTCCTTTTCCC	1440
cDNA RPE1	TCCTGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGGCTCCTTTTCCC	941

cDNA CH	TCACCCTGGACATTGTCCAGGGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTATCCA	1500
cDNA RPE1	TCACCCTGGACATTGTCCAGGGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTATCCA	998

cDNA CH	GTGAAGGAGATGCATTTGAGCTGACTGTGTCTTGCCAAGGCGGGCTACCCAAGGAAGCCT	1560
cDNA RPE1	GTGAAGGAGATGCATTTGAGCTGACTGTGTCTTGCCAAGGCGGGCTACCCAAGGAAGCCT	1058

cDNA CH	GCATGGACATCTCATCGCCAGGGTGTGAGCTGCCTGCCAGCGGCTGTGTCAGCCTGTGC	1620
cDNA RPE1	GCATGGACATCTCATCGCCAGGGTGTGAGCTGCCTGCCAGCGGCTGTGTCAGCCTGTGC	1118

cDNA CH	CCCCAGCCCAGCCTGCCAGCTGGTTTTGCACCAGGTACTGAAGGGTGGCTCAGGGACCT	1680
cDNA RPE1	CCCCAGCCCAGCCTGCCAGCTGGTTTTGCACCAGGTACTGAAGGGTGGCTCAGGGACCT	1178

cDNA CH	ACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCTGGCGATGGTCAGCAGCCAGCTTG	1740
cDNA RPE1	ACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCTGGCGATGGTCAGCAGCCAGCTTG	1238

cDNA CH	TCATGCCTGGGCAAGAAGCAGGCCTCAGGCAGGCTCCTCTGTTCTGTTGGGCATCTTGCTGG	1800
cDNA RPE1	TCATGCCTGGGCAAGAAGCAGGCCTCAGGCAGGCTCCTCTGTTCTGTTGGGCATCTTGCTGG	1298

cDNA CH	TGCTAACAGCTTTGTTGCTTGCTGCTGATATACAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCT	1860
cDNA RPE1	TGCTAACAGCTTTGTTGCTTGCTGCTGATATACAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCT	1358

cDNA CH	CAGCAGTCCCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGG	1920
cDNA RPE1	CAGAAGTCCCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGG	1418
*** *****		

Figure 3 (suite 1)

8/9

```
cDNA CH      TCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAGCAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTC TGAG 1980
cDNA RPE1    TCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAGCAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTC TGAG 1478
*****

cDNA CH      TGCTCTTATGTGAAGTCATGATTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGTCTTTTCTCTGGT 2040
cDNA RPE1    TGCTCTTATGTGAAGTCATGATTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGTCTTTTCTCTGGT 1538
*****

cDNA CH      CTTCCCTCAGAGACTACCATTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 2086
cDNA RPE1    CTTCCCTCAGAGACTACCATTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 1584
*****
```

Figure 3 (suite 2)

Prot. CH	MDLVLRKYLHVALMGVLLAVRTTEGPRDRDWLGVSRLRIKAWNRQLYPEWTESQGFDC	60
Prot. RPE1	-----	
Prot. CH	WRGGHISLKVSNDGPTLIGANASFSIALHFPSQKVLPDGQVIWANNTIINGSQVWGGQL	120
Prot. RPE1	-----	
Prot. CH	VYPQE PDDTCIFPDGEPSPGSLSQKRCFVYVWKTWDQYWQVLGGPVSGLSIGTDKAMLG	180
Prot. RPE1	-----QYWQVLGGPVSGLSIGTDKAMLG	23

Prot. CH	TYNMEVTVYHRRGSQSYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLQALDGRNKRFLRKQPLTF	240
Prot. RPE1	TYNMEVTVYHRRGSQSYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLQALDGRNKRFLRKQPLTF	83

Prot. CH	ALQLHDPGSLYLAGADLSYTWDFGDSTGTLSRALTVTHTYLES GPVTAQVVLQAAIPLTS	300
Prot. RPE1	ALQLHDPGSLYLAGADLSYTWDFGDSTGTLSRALTVTHTYLES GPVTAQVVLQAAIPLTS	143

Prot. CH	CGSSPVPGTTDRHVTAEAPGTTAGQVPTTEVMGTTPGQVPTAEAPGTTVGWVPTTEDVG	360
Prot. RPE1	CGSSPVPGTTDRHVTAEAPGTTAGQVPTTEVMGTTPGQVPTAEAPGTTVGWVPTTEDVG	203

Prot. CH	TTPEQVATSKVLSTTPVEMPTAKATGRTPEVSTTEPSGTTVTQGTTPELVETTAGEVSTP	420
Prot. RPE1	TTPEQVATSKVLSTTPVEMPTAKATGRTPEVSTTEPSGTTVTQGTTPELVETTAGEVSTP	263

Prot. CH	EPAGSNTSSFMPTEGTAGSLSPDPDDTATLVLEKRAPLDCVLYRYGSFSLTLDIVQGIE	480
Prot. RPE1	EPAGSNTSSFMPTEGTAGSLSPDPDDTATLVLEKRAPLDCVLYRYGSFSLTLDIV-SIE	322

Prot. CH	SAEILQAVSSSEGDAFELTVSCQGGLPKEACMDISSPGCQLPAQRLCQVPPSPACQLVL	540
Prot. RPE1	SAEILQAVSSSEGDAFELTVSCQGGLPKEACMDISSPGCQLPAQRLCQVPPSPACQLVL	382

Prot. CH	HQVLKGGSGTYCLNVSLADANSLAMVSTQLVMPGQEAGLRQAPLFVGILLVLTALLLASL	600
Prot. RPE1	HQVLKGGSGTYCLNVSLADANSLAMVSTQLVMPGQEAGLRQAPLFVGILLVLTALLLASL	442

Prot. CH	IYRRRLMKQGS AVPLPQLPHGRTQWLRLPWVFRSCPIGESKPLLSGQQV	649
Prot. RPE1	IYRRRLMKQGS EVPLPQLPHGRTQWLRLPWVFRSCPIGESKPLLSGQQV	491

Figure 4

LISTE DE SEQUENCES

<110> INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE

<120> UTILISATION DU GENE SILVER COMME MARQUEUR

<130> IFB 03 BT INR SILV

<160> 11

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 8146

<212> ADN

<213> Bos taurus

<220>

<221> CDS

<222> (30) .. (105)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (2326) .. (2436)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (2582) .. (2728)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (3804) .. (3938)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (4315) .. (4476)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (4733) .. (5413)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (6321) .. (6437)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (6681) .. (6765)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (6875) .. (7080)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (7188)..(7275)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (7898)..(8036)

<223>

<400> 1

ggtcttttggg	tgctggaagg	aagaacagg	atg	gat	ctg	gtg	ctg	aga	aaa	tac	53
			Met	Asp	Leu	Val	Leu	Arg	Lys	Tyr	
			1				5				

ctt	ctc	cat	gtg	gct	ctg	atg	ggg	gtt	ctt	ctg	gct	gta	ggg	acc	aca	101
Leu	Leu	His	Val	Ala	Leu	Met	Gly	Val	Leu	Leu	Ala	Val	Gly	Thr	Thr	
10					15						20					

gaa	g	gtgagtgagg	gatgttggac	atgaacaagt	gtgaatttgg	ggttgcacac	155
Glu							
25							

ctgctctggg	ttttctctcc	ctaaaatgga	agatatcagt	agtgccttcag	gtgtctccca	215
cccatttgat	ttagtgagga	catgggcaac	tgagctccct	ccccacatga	agatttgggt	275
gcatgtgtgt	tcaggcactt	gggactgaac	ctgaaaacaa	ccccatctac	ctggatgggt	335
gagagaacag	tatgtctccg	tggccctaata	tttgagatgc	tctgaatagt	gagctggaac	395
atgggtgccca	aggtagtaaa	atgagtgga	actcatttag	gctttgtctc	aggcacttgg	455
gatagggtat	ttagggagata	gagaaaagata	ggagatagga	gaaaggagaa	agaggatgtg	515
gtattggata	gaagggtaat	gaggcacctc	atccccctct	tgggatgggc	atgggtgaac	575
acagcccagg	cttttgttct	ggggctggaa	gagacaggca	gaagggctctc	agctgagcat	635
cacatgaaaag	ggctctgggg	gattggggcc	tcgtgacagg	agcaaggcgg	gtgggggtggg	695
gatggtgaga	gggtctggaa	tgtcccgtgc	tgctctgagg	agggaggatt	gggagtggag	755
aaagaatggg	gcattcttatg	attctcttgt	tcttgtgggtg	aggtattcag	tgggataatt	815
ctagatcctc	ccccaaagaga	atcaaccagg	tttctgggtac	atgttagaga	tggagtggag	875
atagtctgtg	atgtgcagaa	atatctacat	tgtaccccag	tgcccccttt	ctctagatcc	935
ctgggtctcac	agacttcttg	gaacttctcc	ttgatctgac	ttccctcatt	catgggtgtca	995
tttcaagtct	tattctttta	ctatgttcgt	tattgtattc	tggaaatata	ctgttcatat	1055
gtgtccaccc	aaggctctta	atatgtttgtg	cttacttttt	ggatccagat	ttttaaaatc	1115
ataagaagac	atttttatat	agttcatgaa	attttgcattg	gactgagttt	gataattttg	1175
tttagtgatga	attaacattg	tgtttattta	agaaaaaaa	atattttttt	acagaaacct	1235
actgaatttg	tagggtttta	aaataacatg	atgtctggga	tttgcttttg	aatgcttcag	1295
ccaaaaaaca	aacgaacaac	aaaaataaag	gatagataaa	gcaaagtgtga	caaaatgctg	1355
atagttgttg	gaccttgggg	agacacatgc	agagccatca	catcactttt	tttcagacat	1415
ctttcttggg	cagttataat	cattttgttt	gtccccactc	ccaatttcta	cttgccctcta	1475
gtccatcctc	ctcactgctt	gccaaagtga	tccttctaaa	acacaaatct	gatcatattc	1535
aaaaagcttt	tgaagggtaa	gttttatggg	atatgccata	tatcagtaca	acaaacaaaa	1595
tcgtctgagg	tgccgttgcc	tacaggataa	agtccaaact	cctttgcctg	gcactccaag	1655
ccccactct	atcttcttgg	cctcatctct	catgatgtac	atcagccaca	ttgctagtgt	1715
ctgctcatgg	ccttctgcct	agaatgcttt	atgccccagc	caactattta	ctgtcttctt	1775
cagtcgacca	gagtgcaatt	tacctgttta	aaatctatca	ttttgttata	cattgtgcat	1835
gtctattatg	gtcatatta	agcaatgcct	tggattatag	taatttatgt	atatgtctat	1895
ttcatatact	ttaacctgaa	ccccctcaga	accatttctt	tttcatttct	taagttcttt	1955
gcacctagcc	cagtgcctgg	tacgtcgtgg	gtattcagta	gattaaaatg	cactttaagg	2015
aacttccctt	gttgctccatc	aagtggctaa	ggctctgtgc	tcccaatgca	ggggaccagg	2075
gttcaatctc	aggtcaggga	actagatccc	acaggtcaca	actaagagtt	tgaagccac	2135
aactacctga	cctcacatgc	cacaactaat	cgaagatccc	tcgtgctgca	actaagtcct	2195
agtgcagtta	aatatatattt	tttaatgcac	tttgaatgtg	agaatgaatg	atgtgtcaca	2255
gacactgttg	tcccctgaga	agggagtggg	taatgatttg	agggccctca	tagtatatct	2315

tccttttttag ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag	2363
Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln	
30 35	
ctc aga att aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa	2411
Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu	
40 45 50	
agc cag ggg cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc	2456
Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg	
55 60	
agggaggata tgggtggaaat ggggtggggag gggaacgggg ttgaatgtac ttaggaagat	2516
aggggaaggaa aaggcataca gggaggagaa gcccaaggagc taattaatgc agctgccctt	2576
ttcag gt ggc cac ata tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg	2625
Gly Gly His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu	
65 70 75	
att ggg gca aat gct tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc	2673
Ile Gly Ala Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser	
80 85 90	
caa aag gtg ctg cca gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc	2721
Gln Lys Val Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile	
95 100 105	
atc aat g gtgagtacct ctccgcctcc ttcccaaggt ccagaatccc tggtatcccc	2778
Ile Asn	
110	
aatgagctca aggaatcctc ctccctctttt tttttttttt tttttacaaa ttatatatgt	2838
aacacatatt cactgcagaa aaattagaaa acacagataa accaaaaaga aaaaaaatta	2898
tagttcccca aatggggcac agaagaccca gtggacatag aagttggata gacttggatt	2958
taaactggtt accagtatgt gaccctggac aagtcactga attgttttgt tcttccattc	3018
ccttatctat agaatgggga tgataacact ttaaaaggtt ctgtgaagga ttaaaatgtg	3078
ataatatata aagatttttag cataatgcct gccctgtgct gtgtcttagta ccttagttta	3138
gacgttttgc aaccccatgg actgtagccc accaggetcc tctgtccatg tggattctgc	3198
aggcaagaat actggagtgg gtcaccatgc actcctccag gggatcttcc caactcaggg	3258
atcgaaccca ggtcctagcc tacagtatta attgatgctg ttattttttac ttttatccca	3318
ctagctagag cacatcatcc tagacatttt gatacatggc ctaccaattt gtgtccagtg	3378
taagaatata catgtgtgtg ctcaagtggct cagtcgtgtc tgactctttg caaccccatg	3438
gactgtagcc cgcgaaagct cctctgcccc tgggattgcc cagccaagaa tactggagca	3498
ggttgccatt tcttctcca ggggatcttt caacacaggg attgaatcct tgtctcctgt	3558
gtttcctgca ttggcaggtg tattctttac cactgagcca cctgggaaac cccttaagta	3618
tatacacata aatcttttat agtttccatt ctcccttcta ccactccaaa taggttatac	3678
caaggagaat gtatttttgt agctaggcag tattcctgga gccctctctt gggagtcag	3738
ttaaaggttt tgggtgtacag tgaggaatgc cagggattga gggagacttg ctgtcttctt	3798
ttcag gg agc cag gtg tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct	3847
Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro	
115 120 125	
gat gat acc tgc atc ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct	3895
Asp Asp Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro	
130 135 140	
cta tct cag aaa aga tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g	3938
Leu Ser Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp	
145 150 155	

gtaagagttt	cccttctctg	gcctgtcatt	cacacttaaa	ttcacttctt	cctacctgat	3998
cccctttctt	ttggtctcat	ccttaaattc	tgtgagtttc	cctaactctt	acttccccca	4058
tgactccttc	ctcttccaca	gcacctagtc	aactctatta	tacttctttc	tgggagccct	4118
gctccaatta	tagtcccata	ccatggaccc	tctcataagg	acttttttcc	tgcccaacat	4178
atgcaagctt	aaactctctg	aaataaccat	ccttgataca	tctcctgacc	ttccttctct	4238
ggttccatct	ctaaccctgc	cccagttctc	tttgaccagt	aacccccttc	cctactcttc	4298
tttccaaaaa cctcag ac caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct						4349
Asp Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser						
160 165						
gga ctg agc atc ggg aca gac aag gca atg ctg ggc aca tat aac atg						4397
Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met						
170 175 180						
gaa gtg act gtc tac cac cgc cgg ggg tcc cag agc tat gtg ccc ctc						4445
Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu						
185 190 195 200						
gct cac tcc agt tca gcc ttc acc att act g gtaaggactg aggaggggac						4496
Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile Thr						
205 210						
aaggccagtt gcagggcagg agaaggtggg gaggtctggc tggacaggaa aggggaaaga						4556
ggaaatggtg tgtaacctta caggggcaga accaggaaga tgtgggcaga gggatgtggg						4616
gcttggagcc cgtgaagggc caggcagctt gggttggttg aaaaatatgg ctgtgaaaga						4676
agaagctgac agaaagaaga acttatgggt ctcactttct ctgactccaa tcccag ac						4734
Asp						
cag gtg ccc ttc tct gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga						4782
Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly						
215 220 225						
agg aac aag cgc ttc ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag						4830
Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln						
230 235 240						
ctc cat gat ccc agt ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc						4878
Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr						
245 250 255						
tgg gac ttt ggt gac agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg						4926
Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr						
260 265 270 275						
gtc act cac act tac cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg gtg						4974
Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val						
280 285 290						
ctg cag gct gcc att cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca						5022
Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro						
295 300 305						
ggc act aca gat agg cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca						5070
Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr						
310 315 320						

5/27

gct ggc caa gtg cct act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln 325 330 335	5118
gtg cca act gca gag gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr 340 345 350 355	5166
aca gag gat gta ggt acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val 360 365 370	5214
tta agt aca aca cca gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg 375 380 385	5262
aca cct gaa gtg tca act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln 390 395 400	5310
gga aca act cca gag ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr 405 410 415	5358
cct gag cct gcg ggt tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly 420 425 430 435	5406
act gca g gtaagggggc caccatgaat gagttcatag aggtgggggca tttgtcacag Thr Ala	5463
ctctgaagac ctgaaagaat tgctcaggac ccagatgtta ctcaatcctt agcttagcag tgagtgcccc tcagaatctt cactgggtttt aaaacccctt aagtcctctt taatggcaca gaatagatcc agagttcagg aaaccagggt cttctcctag gccaggggta gagagcttat tctctcttcc tgaagagaag ttcaggaagc agtgtgtgat catttggtgg tgggtgctcag tcatgtctga ctctttgtga cctcatggac tatggccacac caggctcctc tgtccataga attctccagg caagaacact ggagtgggtg gccatttctt tctccagggg attttccctg cccagggtatt aaacccgaat tggcaggtgg attctttacc cgagccacct agaaagtccc atgtgatcat tagataatac ttatacctca ttttctgatt aagtgtaaac acagaaatct ttctgacacc acttcccacc cctggattcc catcccaaag taggtttacc tgggaattgtg gtaggaatac taaaaaggga gaagtgaat agtgacacta tgacttaaca catgtcaaat gtctgaccca ggacctggca cagtgtaggg tgtgataaac atttgggatg tctaaaattc tgactctaac cctgtgactc tggggcagtc atttctcttg ggcctttctt tatcttaaaa aatgagagtt tccagctctt gtctgattct aagcctggat ccagtagctc tgactctacc tggaaaaaatg cttgttgggc ctgttttcag gttagtcatt tgctttttga ctttgccctt	5523 5583 5643 5703 5763 5823 5883 5943 6003 6063 6123 6183 6243 6303
ttaatcctct cctccag gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala 440 445	6352
acc tta gtc ctg gag aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr 450 455 460	6400
cgc tat ggc tcc ttt tcc ctg acc ctg gac att gtc c gtgagtcttg Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val 465 470 475	6447
cctacattgt ccgtaagctg gtggagggag gcgtgtgctg cttagggttg ccagtgga gcacaccttg gaaggaatta ctcacctgga caaggagaat acccagatcc caggggtttc	6507 6567

atatgaaggc agaatgggat tagggaggca gcccaggagac cttcctggcc atgggccttg 6627
 ggggaggata agtagaggag tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag 6682
 Gln
 ggt att gag agt gct gag atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga 6730
 Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly
 480 485 490
 gat gca ttt gag ctg act gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc 6775
 Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly
 495 500
 cacggttgcc ctgagaactc ctgggggtgac tgctgtcctg ttctctggtg tctagtgtcc 6835
 cttcccagat tccctgacgt aagctgacat ctctcccag g cta ccc aag gaa gcc 6890
 Leu Pro Lys Glu Ala
 510
 tgc atg gac atc tca tog cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg 6938
 Cys Met Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu
 515 520 525
 tgt cag cct gtg ccc ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag 6986
 Cys Gln Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln
 530 535 540
 gta ctg aag ggt ggc tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct 7034
 Val Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala
 545 550 555
 gat gcc aat agc ctg gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g 7080
 Asp Ala Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro
 560 565 570
 gtaggtagtt ggacaagagg taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta 7140
 gaggaagcag aactgaatg cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa 7195
 Gly Gln Glu
 575
 gca ggc ctc agg cag gct cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta 7243
 Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
 580 585 590
 aca gct ttg ttg ctt gca tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg 7295
 Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg
 595 600
 ctcccactcc tttacccctt attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac 7355
 caaccccttt gggaaagtgt agagtccaag aaagagccca gacttggaag ttcaacaggt 7415
 ctaggctgca gtcttgctgg tgggaccctg gggaaagtcca ttaacccttc tgagccactg 7475
 aaaagttaga aacataatac ctgtcctgtg gggctgtttt cagggtctcta gacaatgtga 7535
 gtaaacacac ttggttctgaa acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actgttggtta 7595
 tgaataatat caacagtggg gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg 7655
 caaatcccta ggcctggagg gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtagagg 7715
 gaaatgggtca gagcttacca taaacataag agaggataaa ccctgttggt gagaagagga 7775
 gggagccagg atcaagacca agtcaacctg gggttatggt tagtcttttt tttttagaga 7835
 agcacaaaga ggttgccatt gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatatc 7895

7/27

ag g cga aga ctt atg aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg 7943
 Arg Arg Leu Met Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu
 605 610 615

cca cac ggt aga acc cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct 7991
 Pro His Gly Arg Thr Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser
 620 625 630

tgc ccc att ggt gag agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc 8036
 Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 635 640 645

tgagtgtctt tatgtgaagt catgatttac ccagggtggac agcaaggcct gtcttttctc 8096
 tggctttccc tcagagacta ccattgcctg aaataaagac tcagaacttg 8146

<210> 2

<211> 649

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 2

Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly
 1 5 10 15

Val Leu Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp
 20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
 35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly
 50 55 60

His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
 65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val
 85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
 100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp
 115 120 125

Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser
 130 135 140

Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp
 145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys
 165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
 180 185 190

Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
 195 200 205

8/27

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala
 210 215 220
 Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe
 225 230 235 240
 Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu
 245 250 255
 Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg
 260 265 270
 Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala
 275 280 285
 Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
 290 295 300
 Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro
 305 310 315 320
 Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr
 325 330 335
 Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp
 340 345 350
 Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr
 355 360 365
 Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala
 370 375 380
 Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr
 385 390 395 400
 Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu
 405 410 415
 Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro
 420 425 430
 Thr Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala
 435 440 445
 Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr
 450 455 460
 Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu
 465 470 475 480
 Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe
 485 490 495
 Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met
 500 505 510
 Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln
 515 520 525

9/27

Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu
 530 535 540
 Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala
 545 550 555 560
 Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu
 565 570 575
 Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
 580 585 590
 Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
 595 600 605
 Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln
 610 615 620
 Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser
 625 630 635 640
 Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 645

<210> 3
 <211> 8146
 <212> ADN
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> CDS
 <222> (30)..(105)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2326)..(2436)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2582)..(2728)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (3804)..(3938)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (4315)..(4476)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (4733)..(5413)
 <223>

10/27

<220>

<221> CDS

<222> (6321) .. (6437)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (6681) .. (6765)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (6875) .. (7080)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (7188) .. (7275)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (7898) .. (8036)

<223>

<400> 3

ggtctttggt tgctggaagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac 53
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr
 1 5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctt ctg gct gta agg acc aca 101
 Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Leu Ala Val Arg Thr Thr
 10 15 20

gaa g gtgagtgtgg gatgttggac atgaacaagt gtgaatttgg ggttgacacac 155
 Glu
 25

ctgctctggt ttttctctcc ctaaaatgga agatatcagt agtgcttcag gtgtctccca 215
 cccatttgat ttagtgagga catgggcaac tgagctccct ccccatatga agatttgggt 275
 gcatgtgtgt tcaggcactt gggactgaac ctgaaaacaa ccccatctac ctggatgggt 335
 gagagaacag tatgtctccg tggccctaata tttgagatgc tctgaatagt gagctggaac 395
 atgggtgcca aggtagtaaa atgagtggaa actcatttag gctttgtctc aggcacttgg 455
 gatagggtat ttaggagata gagaaagata ggagatagga gaaaggagaa agaggatgtg 515
 gtattggata gaagggtaat gaggcacctc atccccctct tgggatgggc atgggtgaac 575
 acagcccagg cttttgttct ggggctggaa gagacaggca gaagggtctc agctgagcat 635
 cacatgaaag ggctctgggg gattggggcc tcgtgacagg agcaaggcgg gtgggtggg 695
 gatggtgaga gggctctggaa tgtcccgtgc tgctctgagg agggaggatt gggagtggag 755
 aaagaatggg gcatcttatg attctcttgt tcttgtgggt aggtattcag tgggataatt 815
 ctagatcctc cccaagaga atcaaccagg tttctggtac atgttagaga tggagtgagg 875
 atagtctgtg atgtgcagaa atatctacat tgtaccccag tgcccccttt ctctagatcc 935
 ctggtctcac agacttcttg gaacttctcc ttgatctgac ttccctcatt catggtgtca 995
 tttcaagtct tattctttta ctatgttcgt tattgtattc tggaaatata ctgttcatat 1055
 gtgtccaccc aaggctctta atatgttgtg cttacttttt ggatccagat ttttaaaatc 1115
 ataagaagac atttttatat agttcatgaa attttgcata gactgagttt gataattttg 1175
 tttagtgtga attaacattg tgtttattta agaaaaaaa atattttttt acagaaacct 1235
 actgaatttg tagggtttta aaataacatg atgtctggga tttgcttttg aatgcttcag 1295
 ccaaaaaaca aacgaacaac aaaaataaag gatagataaa gcaaatgtga caaaatgctg 1355
 atagttgttg gaccttgggg agacacatgc agagccatca catcactttt tttcagacat 1415
 ctttcttggt cagttataat cattttgttt gtccccactc ccaatttcta cttgcctcta 1475
 gtccatcctc ctactgctt gccaaagtga tccttctaaa acacaaatct gatcatattc 1535

11/27

aaaaagcttt	tgaagggtaa	gttttatggt	atatgccata	tatcagtaca	acaaacaaaa	1595
tcgtctgagg	tgccgttgcc	tacaggataa	agtccaaact	cctttgcctg	gcactccaag	1655
ccccactct	atcttcttgg	cctcatctct	catgatgtac	atcagccaca	ttgctagtgt	1715
ctgctcatgg	ccttctgcct	agaatgcttt	atgccccagc	caactattta	ctgtcttctt	1775
cagtcgacca	gagtgcatt	tacctgttta	aaatctatca	ttttgttata	cattgtgcat	1835
gtctattatg	gtcatatta	agcaatgcct	tggattatag	taatttatgt	atatgtctat	1895
ttcatatact	ttaacctgaa	ccccttcaga	accatttctt	tttcatttct	taagttcttt	1955
gcacctagcc	cagtgcctgg	tacgtcgtgg	gtattcagta	gattaaaatg	cactttaagg	2015
aacttccctt	gttgtccatc	aagtggctaa	ggctctgtgc	tcccaatgca	ggggaccagg	2075
gttcaatctc	aggtcaggga	actagatccc	acaggtcaca	actaagagtt	tgcaagccac	2135
aactacctga	cctcacatgc	cacaactaat	cgaagatccc	tcgtgctgca	actaagtcct	2195
agtgcagttt	aatatatttt	tttaatgcac	tttgaatgtg	agaatgaatg	atgtgtcaca	2255
gacactgttg	tcccctgaga	agggagtgag	taatgatttg	agggccctca	tagtatatct	2315
tccttttttag ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag						2363
Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln						
30 35						
ctc aga att aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa						2411
Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu						
40 45 50						
agc cag ggg cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc						2456
Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg						
55 60						
agggaggata tgggtggaat ggggtggggag gggaacgggg ttgaatgtac ttaggaagat						2516
aggggaaggaa aaggcataca gggaggagaa gccaaaggagc taattaatgc agctgccctt						2576
ttcag gt ggc cac ata tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg						2625
Gly Gly His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu						
65 70 75						
att ggg gca aat gct tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc						2673
Ile Gly Ala Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser						
80 85 90						
caa aag gtg ctg cca gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc						2721
Gln Lys Val Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile						
95 100 105						
atc aat g gtgagtacct ctccgcctcc ttcccaaggt ccagaatccc tggatatcccc						2778
Ile Asn						
110						
aatgagctca	aggaatcctc	ctcctctttt	tttttttttt	tttttacaaa	ttatatatgt	2838
aacacatatt	cactgcagaa	aaattagaaa	acacagataa	acaaaaaaga	aaaaaaatta	2898
tagttcccca	aatggggcac	agaagaccca	gtggacatag	aagttggata	gacttggatt	2958
taaactgggt	accagtatgt	gaccctggac	aagtcactga	attgttttgt	tcttccattc	3018
ccttatctat	agaatgggga	tgataacact	ttaaaagggt	cttgtaagga	ttaaaatgtg	3078
ataatatata	aagatttttag	cataatgcct	gccctgtgct	gtgcttagta	ccttagttta	3138
gacgctttgc	aaccccatgg	actgtagccc	accaggctcc	tctgtccatg	tggattctgc	3198
aggcaagaat	actggagtgg	gtcaccatgc	actcctccag	gggatcttcc	caactcaggg	3258
atcgaaccca	ggctcctagcc	tacagtatta	attgatgctg	ttatttttac	ttttatccca	3318
ctagctagag	cacatcatcc	tagacatttt	gatacatggc	ctaccaattt	gtgtccagtg	3378
taagaatata	catgtgtgtg	ctcagtggct	cagtcgtgtc	tgactctttg	caaccccatg	3438
gactgtagcc	cgcgaaagct	cctctgcccc	tgggattgcc	cagccaagaa	tactggagca	3498
ggttgccatt	tcttctccca	ggggatcttt	caacacaggg	attgaatcct	tgtctcctgt	3558
gtttcctgca	ttggcagggtg	tattctttac	cactgagcca	cctgggaaac	cccttaagta	3618
tatacacata	aatcttttat	agtttccatt	ctcccttcta	ccactccaaa	taggttatac	3678

12/27

caaggagaat gtattttggt agctaggcag tattcctgga gcccctctct gggagtcattg	3738
ttaaagggtt tggtgtacag tgaggaatgc cagggattga gggagacttg ctgtcttctt	3798
ttcag gg agc cag gtg tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct	3847
Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro	
115 120 125	
gat gat acc tgc atc ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct	3895
Asp Asp Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro	
130 135 140	
cta tct cag aaa aga tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g	3938
Leu Ser Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp	
145 150 155	
gtaagagttt cccttctctg gcctgtcatt cacacttaaa ttcacttctt cctacctgat	3998
cccctttctt ttggtctcat ccttaaattc tgtgagtttc cctaactctt acttccccca	4058
tgactccttc ctcttccaca gcacctagtc aactctatta tacttctttc tgggagccct	4118
gtccaatta tagtcccatc ccattggacc tctcataagg acttttttcc tgcccaacat	4178
atgcaagctt aaactctctg aaataaccat ccttgataca tctcctgacc ttccttctct	4238
ggttccatct ctaaccctgc cccagtctcc tttagaccagt aaccccttc cctactcttc	4298
tttccaaaaa cctca gac caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct	4349
Asp Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser	
160 165	
gga ctg agc atc ggg aca gac aag gca atg ctg ggc aca tat aac atg	4397
Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met	
170 175 180	
gaa gtg act gtc tac cac cgc cgg ggg tcc cag agc tat gtg ccc ctc	4445
Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu	
185 190 195 200	
gct cac tcc agt tca gcc ttc acc att act g gtaaggactg aggaggggac	4496
Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile Thr	
205 210	
aaggccagtt gcagggcagg agaaggtggg gaggctgggc tggacaggaa aggggaaaga	4556
ggaaatggtg tgtaacctta caggggcaga accaggaaga tgtgggcaga gggatgtggg	4616
gcttgagacc cgtgaagggc caggcagctt ggggttggtt aaaaatatgg ctgtgaaaga	4676
agaagctgac agaaagaaga acttatgggt ctcactttct ctgactccaa tccca gac	4734
Asp	
cag gtg ccc ttc tct gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga	4782
Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly	
215 220 225	
agg aac aag cgc ttc ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag	4830
Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln	
230 235 240	
ctc cat gat ccc agt ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc	4878
Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr	
245 250 255	
tgg gac ttt ggt gac agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg	4926
Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr	
260 265 270 275	

gtc act cac act tac cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg gtg Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val	4974
280 285 290	
ctg cag gct gcc att cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro	5022
295 300 305	
ggc act aca gat agg cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr	5070
310 315 320	
gct ggc caa gtg cct act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln	5118
325 330 335	
gtg cca act gca gag gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr	5166
340 345 350 355	
aca gag gat gta ggt acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val	5214
360 365 370	
tta agt aca aca cca gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg	5262
375 380 385	
aca cct gaa gtg tca act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln	5310
390 395 400	
gga aca act cca gag ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr	5358
405 410 415	
cct gag cct gcg ggt tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly	5406
420 425 430 435	
act gca g gtaagggggc caccatgaat gagttcatag aggtggggca tttgtcacag Thr Ala	5463
ctctgaagac ctgaaagaat tgctcaggac ccagatgtta ctcaatcctt agcttagcag	5523
tgaggtcccc tcagaatctt cactgggtttt aaaacccctt aagtccctct taatggcaca	5583
gaatagatcc agagttcagg aaaccagggt cttctcctag gccaggggta gagagcttat	5643
tctctcttcc tgaagagaag ttcaggaagc agtgtgtgat catttggtgg tgggtctcag	5703
tcattgtctga ctctttgtga cctcatggac tatggcccac caggctcctc tgtccataga	5763
attctccagg caagaacact ggagtgggtg gccatttcct tctccagggg attttccctg	5823
cccagggatt aaaccogaat tggcagggtg attctttacc cgagccacct agaaagtccc	5883
atgtgatcat tagataatac ttataacctca ttttctgatt aagtgtaaac acagaaatct	5943
ttctgacacc acttcccacc cctggattcc catcccaaag taggtttacc tgggaattgtg	6003
gtaggaatac taataaaggga gaagtgaat agtgacacta tgacttaaca catgtcaa	6063
gtctgaccca ggacctggca cagtgtagg tgtgataaac atttggtatg tctaaaatc	6123
tgactctaac cctgtgactc tggggcagtc atttctcttg ggcctttctt tatcttaaaa	6183
aatgagagtt tccagctctt gtctgattct aagcctggat ccagtagctc tgactctacc	6243
tggaaaaatg cttgttgggc ctgttttcag gtttagtcatt tgctttttga ctttgcctct	6303

ttaatcctct cctccag gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc	6352
Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala	
440 445	
acc tta gtc ctg gag aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat	6400
Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr	
450 455 460	
cgc tat ggc tcc ttt tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtcttg	6447
Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val	
465 470 475	
cctacattgt ccgtaagctg gtggaggagg gcgtgtgctg cttagggttg cccagtgga	6507
gcacaccttg gaaggaatta ctcacctgga caaggagaat acccagatcc caggggtttc	6567
atatgaaggc agaatgggat tagggaggca gcccgaggac cttcctggcc atgggccttg	6627
ggggaggata agtagaggag tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag	6682
Gln	
ggt att gag agt gct gag atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga	6730
Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly	
480 485 490	
gat gca ttt gag ctg act gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc	6775
Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly	
495 500	
cacggttgcc ctgagaactc ctggggtgac tgctgtcctg ttctctggtg tctagtgtcc	6835
cttcccagat tccctgacgt aagctgacat ctctcccag g cta ccc aag gaa gcc	6890
Leu Pro Lys Glu Ala	
510	
tgc atg gac atc tca tgc cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg	6938
Cys Met Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu	
515 520 525	
tgt cag cct gtg ccc ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag	6986
Cys Gln Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln	
530 535 540	
gta ctg aag ggt ggc tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct	7034
Val Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala	
545 550 555	
gat gcc aat agc ctg gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g	7080
Asp Ala Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro	
560 565 570	
gtaggtagtt ggacaagagg taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta	7140
gaggaagcag aactgaatg cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa	7195
Gly Gln Glu	
575	
gca ggc ctc agg cag gct cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta	7243
Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu	
580 585 590	

aca gct ttg ttg ctt gca tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg 7295
 Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg
 595 600

ctcccaactcc tttaaccctt attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac 7355
 caaccctttt gggaaagtgt agagtccaag aaagagccca gacttggaag ttcaacaggt 7415
 ctaggctgca gtcttgctgg tgggaccctg gggaagtcca ttaacccttc tgagccactg 7475
 aaaagtagga aacataatac ctgtcctgtg gggctgtttt cagggctcta gacaatgtga 7535
 gtaaaacacc tggttctgaa acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actggtgtta 7595
 tgaataatat caacagtgga gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg 7655
 caaatcccta ggctggagg gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtgagagg 7715
 gaaatggtca gagcttacca taaacataag agaggataaa cctgttggt gagaagagga 7775
 gggagccagg atcaagacca agtcaacctg ggttatggtt tagtcttttt tttttagaga 7835
 agcacaaga ggttgccatt gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatatc 7895

ag g cga aga ctt atg aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg 7943
 Arg Arg Leu Met Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu
 605 610 615

cca cac ggt aga acc cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct 7991
 Pro His Gly Arg Thr Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser
 620 625 630

tgc ccc att ggt gag agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc 8036
 Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 635 640 645

tgagtgtctt tatgtgaagt catgatttac ccaggtggac agcaaggcct gtcttttctc 8096
 tggcttccc tcagagacta ccattgcctg aaataaagac tcagaacttg 8146

<210> 4
 <211> 649
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<400> 4
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Leu Ala Val Arg Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp
 20 25 30
 Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
 35 40 45
 Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly
 50 55 60
 His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
 65 70 75 80
 Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val
 85 90 95
 Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
 100 105 110
 Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp
 115 120 125

Thr	Cys	Ile	Phe	Pro	Asp	Gly	Glu	Pro	Cys	Pro	Ser	Gly	Pro	Leu	Ser	130	135	140
Gln	Lys	Arg	Cys	Phe	Val	Tyr	Val	Trp	Lys	Thr	Trp	Asp	Gln	Tyr	Trp	145	150	155
Gln	Val	Leu	Gly	Gly	Pro	Val	Ser	Gly	Leu	Ser	Ile	Gly	Thr	Asp	Lys	165	170	175
Ala	Met	Leu	Gly	Thr	Tyr	Asn	Met	Glu	Val	Thr	Val	Tyr	His	Arg	Arg	180	185	190
Gly	Ser	Gln	Ser	Tyr	Val	Pro	Leu	Ala	His	Ser	Ser	Ser	Ala	Phe	Thr	195	200	205
Ile	Thr	Asp	Gln	Val	Pro	Phe	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Gln	Leu	Gln	Ala	210	215	220
Leu	Asp	Gly	Arg	Asn	Lys	Arg	Phe	Leu	Arg	Lys	Gln	Pro	Leu	Thr	Phe	225	230	235
Ala	Leu	Gln	Leu	His	Asp	Pro	Ser	Gly	Tyr	Leu	Ala	Gly	Ala	Asp	Leu	245	250	255
Ser	Tyr	Thr	Trp	Asp	Phe	Gly	Asp	Ser	Thr	Gly	Thr	Leu	Ile	Ser	Arg	260	265	270
Ala	Leu	Thr	Val	Thr	His	Thr	Tyr	Leu	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Thr	Ala	275	280	285
Gln	Val	Val	Leu	Gln	Ala	Ala	Ile	Pro	Leu	Thr	Ser	Cys	Gly	Ser	Ser	290	295	300
Pro	Val	Pro	Gly	Thr	Thr	Asp	Arg	His	Val	Thr	Thr	Ala	Glu	Ala	Pro	305	310	315
Gly	Thr	Thr	Ala	Gly	Gln	Val	Pro	Thr	Thr	Glu	Val	Met	Gly	Thr	Thr	325	330	335
Pro	Gly	Gln	Val	Pro	Thr	Ala	Glu	Ala	Pro	Gly	Thr	Thr	Val	Gly	Trp	340	345	350
Val	Pro	Thr	Thr	Glu	Asp	Val	Gly	Thr	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Ala	Thr	355	360	365
Ser	Lys	Val	Leu	Ser	Thr	Thr	Pro	Val	Glu	Met	Pro	Thr	Ala	Lys	Ala	370	375	380
Thr	Gly	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Ser	Thr	Thr	Glu	Pro	Ser	Gly	Thr	Thr	385	390	395
Val	Thr	Gln	Gly	Thr	Thr	Pro	Glu	Leu	Val	Glu	Thr	Thr	Ala	Gly	Glu	405	410	415
Val	Ser	Thr	Pro	Glu	Pro	Ala	Gly	Ser	Asn	Thr	Ser	Ser	Phe	Met	Pro	420	425	430
Thr	Glu	Gly	Thr	Ala	Gly	Ser	Leu	Ser	Pro	Leu	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	435	440	445

17/27

Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr
 450 455 460
 Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu
 465 470 475 480
 Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe
 485 490 495
 Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met
 500 505 510
 Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln
 515 520 525
 Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu
 530 535 540
 Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala
 545 550 555 560
 Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu
 565 570 575
 Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
 580 585 590
 Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
 595 600 605
 Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln
 610 615 620
 Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser
 625 630 635 640
 Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 645

<210> 5
 <211> 8143
 <212> ADN
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> CDS
 <222> (30)..(102)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2323)..(2433)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2579)..(2725)
 <223>

<220>

<221> CDS

<222> (3801) .. (3935)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (4312) .. (4473)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (4730) .. (5410)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (6318) .. (6434)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (6678) .. (6762)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (6872) .. (7077)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (7185) .. (7272)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (7895) .. (8033)

<223>

<400> 5

```

ggctcttggg  tgctggaagg  aagaacagg  atg  gat  ctg  gtg  ctg  aga  aaa  tac      53
                               Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr
                               1                      5

```

```

ctt  ctc  cat  gtg  gct  ctg  atg  ggt  gtt  ctg  gct  gta  ggg  acc  aca  gaa  g      102
Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu
  10                      15                      20

```

```

gtgagtgtgg  gatgttggac  atgaacaagt  gtgaatttgg  gggtgcacac  ctgctctggg      162
ttttctctcc  ctaaaatgga  agatatcagt  agtgcttcag  gtgtctccca  cccatttgat      222
ttagtgagga  catgggcaac  tgagctccct  cccacatga  agatttgggt  gcatgtgtgt      282
tcaggcactt  gggactgaac  ctgaaaacaa  ccccatctac  ctggatgggt  gagagaacag      342
tatgtctccg  tggccctaatt  ttgagatgc  tctgaatagt  gagctggaac  atgggtgcca      402
aggtagtaaa  atgagtggaa  actcatttag  gctttgtctc  aggcaacttg  gatagggtat      462
ttaggagata  gagaaagata  ggagatagga  gaaaggagaa  agaggatgtg  gtattggata      522
gaagggtaat  gaggcacctc  atccctctt  tgggatgggc  atgggtgaac  acagcccagg      582
cttttgttct  ggggctggaa  gagacaggca  gaaggtgtct  agctgagcat  cacatgaaag      642
ggctctgggg  gattggggcc  tcgtgacagg  agcaaggcgg  gtgggtggg  gatggtgaga      702
gggtctggaa  tgtcccgctc  tgctctgagg  agggaggatt  gggagtggag  aaagaatggg      762
gcatcttatg  attctcttgt  tcttgtgggt  aggtattcag  tgggataatt  ctagatcctc      822

```

19/27

cccccaagaga	atcaaccagg	tttctggtac	atgttagaga	tggagtgagg	atagtctgtg	882
atgtgcagaa	atatctacat	tgtacccag	tgcccccttt	ctctagatcc	ctgggtctcac	942
agacttcttg	gaacttctcc	ttgatctgac	ttccctcatt	catgggtgtca	tttcaagtct	1002
tattctttta	ctatgttcgt	tattgtattc	tggaaatata	ctgttcataat	gtgtccaccc	1062
aaggctctta	atatgtttgt	cttacttttt	ggatccagat	ttttaaaata	ataagaagac	1122
atttttatat	agttcatgaa	attttgcatt	gactgagttt	gataattttg	tttagtgtga	1182
attaacattg	tgtttattta	agaaaaaaa	atattttttt	acagaaacct	actgaatttg	1242
taggggtttta	aaataacatg	atgtctggga	tttgcttttg	aatgcttcag	ccaaaaaaca	1302
aacgaacaac	aaaaataaag	gatagataaa	gcaaatgtga	caaaatgctg	atagttgttg	1362
gaccttgggg	agacacatgc	agagccatca	catcactttt	tttcagacat	ctttcttggt	1422
cagttataat	cattttgttt	gtccccactc	ccaattttcta	cttgccctcta	gtccatcctc	1482
ctcactgctt	gccaaagtga	tcctttctaa	acacaaatct	gatcatattc	aaaaagcttt	1542
tgaagggtaa	gttttatggt	atatgccata	tatcagtaca	acaaacaaaa	tcgtctgagg	1602
tgccgttgcc	tacaggataa	agtccaaact	cctttgcctg	gcactccaag	ccccactct	1662
atcttcttgg	cctcatctct	catgatgtac	atcagccaca	ttgctagtgt	ctgctactgg	1722
ccttctgcct	agaatgcttt	atgccccagc	caactattta	ctgtcttctt	cagtcgacca	1782
gagtgcgaatt	tacctgttta	aaatctatca	ttttgttata	cattgtgcat	gtctattatg	1842
gctcatatta	agcaatgcct	tggattatag	taattttatgt	atatgtctat	ttcatatact	1902
ttaacctgaa	ccccttcaga	accatttctt	tttcatttct	taagttcttt	gcacctagcc	1962
cagtgcctgg	tacgtcgtgg	gtattcagta	gattaaaatg	cactttaagg	aacttccctt	2022
gttgtccatc	aagtggctaa	ggctctgtgc	tcccaatgca	ggggaccagg	gttcaatctc	2082
aggtcagggg	actagatccc	acaggtcaca	actaagagtt	tgcaagccac	aactacctga	2142
cctcacatgc	cacaactaat	cgaagatccc	tcgtgctgca	actaagtcct	agtgcagtta	2202
aatatatttt	tttaatgcac	tttgaatgtg	agaatgaatg	atgtgtcaca	gacactgttg	2262
tcctctgaga	agggagtgag	taatgatttg	agggccctca	tagtatatct	tcctttttag	2322
ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag ctc aga att						2369
Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile						
30 35 40						
aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa agc cag ggg						2417
Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly						
45 50 55						
cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc agggaggata tgggtgaaat						2473
Pro Asp Cys Trp Arg						
60						
gggtgggggag gggaacgggg ttgaatgtac ttaggaagat aggggaaggaa aaggcataca						2533
gggaggagaaa gccaaaggagc taattaatgc agctgccctt tttag gt ggc cac ata						2589
Gly Gly His Ile					65	
tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg att ggg gca aat gct						2637
Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala Asn Ala						
70 75 80						
tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc caa aag gtg ctg cca						2685
Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val Leu Pro						
85 90 95						
gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc atc aat g gtgagtacct						2735
Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn						
100 105 110						
ctccgcctcc ttcccaagggt ccagaatccc tggtatcccc aatgagctca aggaatcctc						2795
ctcctctttt tttttttttt tttttacaaa ttatatatgt aacacatatt cactgcagaa						2855
aaattagaaa acacagataa accaaaaaga aaaaaaatta tagttcccca aatggggcac						2915
agaagacca gtggacatag aagttggata gacttggttt taaactgggt accagtatgt						2975
gacctggac aagtcactga attgttttgt tcttccattc ccttatctat agaattggga						3035

tgataacact	ttaaaagggt	cttgtaagga	ttaaaatgtg	ataatatata	aagattttag	3095
cataatgcct	gccctgtgct	gtgcttagta	ccttagttta	gacgctttgc	aacccccatgg	3155
actgtagccc	accaggctcc	tctgtccatg	tggattctgc	aggcaagaat	actggagtgg	3215
gtcaccatgc	actcctccag	gggatcttcc	caactcaggg	atcgaaccca	ggccttagcc	3275
tacagtatta	attgatgctg	ttattttttac	ttttatccca	ctagctagag	cacatcatcc	3335
tagacatttt	gatacatggc	ctaccaattt	gtgtccagt	taagaatata	catgtgtgtg	3395
ctcagtggct	cagtcgtgtc	tgactctttg	caacccccatg	gactgtagcc	cgcgaaagct	3455
cctctgcccc	tgggattgcc	cagccaagaa	tactggagca	ggttgccatt	tcttctctcca	3515
ggggatcttt	caacacaggg	attgaatcct	tgtctcctgt	gtttcctgca	ttggcaggtg	3575
tattctttac	cactgagcca	cctgggaaac	cccttaagta	tatacacata	aatctttttat	3635
agtttccatt	ctcccttcta	ccactccaaa	taggttatac	caaggagaat	gtatttttgt	3695
agctaggcag	tattcctgga	gcccctctct	gggagtcatg	ttaaagggtt	tggtgtacag	3755
tgaggaatgc cagggattga gggagacttg ctgtcttctt ttcag gg agc cag gtg Gly Ser Gln Val						3811
tg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct gat gat acc tgc atc						3859
Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp Thr Cys Ile						
115	120		125		130	
ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct cta tct cag aaa aga						3907
Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser Gln Lys Arg						
	135		140		145	
tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g gtaagagttt cccttctctg						3955
Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp						
	150		155			
gcctgtcatt cacacttaaa ttcacttctt cctacctgat cccctttctt ttggtctcat						4015
ccttaaatte tgtgagtttc cctaattctt acttccccca tgactccttc ctcttccaca						4075
gcacctagtc aactctatta tacttctttc tgggagccct gctccaatta tagtcccatc						4135
ccatggaccc tctcataagg acttttttcc tgcccaacat atgcaagctt aaactctctg						4195
aaataaccat ccttgataca tctcctgacc ttccttctct ggttccatct ctaaccctgc						4255
cccagtctcc ttgaccagt aacccccctt cctactcttc tttccaaaaa cctcag ac						4313
						Asp
caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct gga ctg agc atc ggg						4361
Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly						
	160		165		170	
aca gac aag gca atg ctg ggc aca tat aac atg gaa gtg act gtc tac						4409
Thr Asp Lys Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr						
	175		180		185	
cac cgc cgg ggg tcc cag agc tat gtg ccc ctc gct cac tcc agt tca						4457
His Arg Arg Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser						
	190		195		200	
gcc ttc acc att act g gtaaggactg aggaggggac aaggccagtt gcagggcagg						4513
Ala Phe Thr Ile Thr						
205						
agaaggtggg gaggctgggc tggacaggaa aggggaaaga ggaaatggtg tgtaacctta						4573
caggggcaga accaggaaga tgtgggcaga gggatgtggg gcttgagacc cgtgaagggc						4633
caggcagctt gggttggttg aaaaatatgg ctgtgaaaga agaagctgac agaaagaaga						4693

acttatgggtt ctcactttct ctgactccaa tcccag ac cag gtg ccc ttc tct	4746
Asp Gln Val Pro Phe Ser	215
gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga agg aac aag cgc ttc	4794
Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe	220 225 230
ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag ctc cat gat ccc agt	4842
Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser	235 240 245
ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc tgg gac ttt ggt gac	4890
Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp	250 255 260
agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg gtc act cac act tac	4938
Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr	265 270 275
cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg gtg ctg cag gct gcc att	4986
Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile	280 285 290 295
cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca ggc act aca gat agg	5034
Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg	300 305 310
cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca gct ggc caa gtg cct	5082
His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro	315 320 325
act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag gtg cca act gca gag	5130
Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu	330 335 340
gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc aca gag gat gta ggt	5178
Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly	345 350 355
acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc tta agt aca aca cca	5226
Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro	360 365 370 375
gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg aca cct gaa gtg tca	5274
Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser	380 385 390
act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag gga aca act cca gag	5322
Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu	395 400 405
ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act cct gag cct gcg ggt	5370
Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly	410 415 420
tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt act gca g gtaagggggc	5420
Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly Thr Ala	425 430 435

caccatgaat	gagttcatag	agggtggggca	tttgtcacag	ctctgaagac	ctgaaagaat	5480
tgctcaggac	ccagatgtta	ctcaatcctt	agcttagcag	tgaggtcccc	tcagaatctt	5540
cactggtttt	aaaacccccct	aagtccctct	taatggcaca	gaatagatcc	agagttcagg	5600
aaaccaggg	cttctcctag	gccaggggta	gagagcttat	tctctcttcc	tgaagagaag	5660
ttcaggaagc	agtgtgtgat	catttggtgg	tggtgctcag	tcatgtctga	ctctttgtga	5720
cctcatggac	tatggccac	caggctcctc	tgtccataga	attctccagg	caagaacact	5780
ggagtgggtg	gccatttctt	tctccagggg	attttccctg	cccagggatt	aaacccgaat	5840
tggcaggtgg	attctttacc	cgagccacct	agaaaagtccc	atgtgatcat	tagataatac	5900
ttatacctca	ttttctgatt	aagtgtaaac	acagaaatct	ttctgacacc	acttcccacc	5960
cctggattcc	catcccaaag	taggtttacc	tggaattgtg	gtaggaatac	taaaaaggga	6020
gaagtgagat	agtgcacta	tgacttaaca	catgtcaaat	gtctgaccac	ggacctggca	6080
cagtgtagg	tgtgataaac	atttgggatg	tctaaaattc	tgactctaac	cctgtgactc	6140
tggggcagtc	atttctcttg	ggcctttctt	tatcttaaaa	aatgagagtt	tccagctctt	6200
gtctgattct	aagcctggat	ccagtagctc	tgactctacc	tggaaaaatg	cttggtgggc	6260
ctgttttcag	gttagtcatt	tgctttttga	ctttgcctct	ttaatcctct	cctccag	6317
gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc acc tta gtc ctg gag						6364
Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala Thr Leu Val Leu Glu						
440			445		450	
aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat cgc tat ggc tcc ttt						6412
Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr Gly Ser Phe						
455			460		465	
tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtcttg cctacattgt ccgtaagctg						6464
Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val						
470			475			
gtggagggag gcgtgtgctg cttagggttg cccagtgga gacacacctg gaaggaatta						6524
ctcacctgga caaggagaat acccagatcc caggggtttc atatgaaggc agaattggat						6584
tagggaggca gcccgaggac cttcctggcc atgggccttg ggggaggata agtagaggag						6644
tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag ggt att gag agt gct gag						6697
Gln Gly Ile Glu Ser Ala Glu						480
atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga gat gca ttt gag ctg act						6745
Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu Thr						
485			490		495	
gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc cacggttgcc ctgagaactc						6792
Val Ser Cys Gln Gly Gly						
500						
ctggggtgac tgctgtcctg ttctctgggtg tctagtgtcc cttcccagat tccctgacgt						6852
aagctgacat ctctcccag g cta ccc aag gaa gcc tgc atg gac atc tca						6902
Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Asp Ile Ser						
505					510	
tcg cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg tgt cag cct gtg ccc						6950
Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val Pro						
515		520			525	530
ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag gta ctg aag ggt ggc						6998
Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu Lys Gly Gly						
535			540		545	
tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct gat gcc aat agc ctg						7046
Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala Asn Ser Leu						
550			555		560	

gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g gtaggtagtt ggacaagagg 7097
 Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro
 565 570

taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctaacta gaggaagcag aactgaatg 7157

cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa gca ggc ctc agg cag gct 7210
 Gly Gln Glu Ala Gly Leu Arg Gln Ala
 575 580

cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta aca gct ttg ttg ctt gca 7258
 Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Thr Ala Leu Leu Leu Ala
 585 590 595

tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg ctcccactcc tttaccctt 7312
 Ser Leu Ile Tyr Arg
 600

attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac caaccctttt gggaaagtgt 7372
 agagtccaag aaagagccca gacttggaag ttcaacagggt ctaggctgca gtcttgctgg 7432
 tgggaccctg gggaagtcca ttaacccttc tgagccactg aaaagtagga aacataatac 7492
 ctgtcctgtg gggctgtttt cagggtctta gacaatgtga gtaaaacacc tggttctgaa 7552
 acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actgttggtta tgaataatat caacagtggga 7612
 gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg caaatcccta ggcctggagg 7672
 gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtgagagg gaaatggtca gagcttacca 7732
 taaacataag agaggataaa ccctgttggt gagaagagga gggagccagg atcaagacca 7792
 agtcaacctg ggttatggtt tagtcttttt tttttagaga agcacaaga ggttgccatt 7852

gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatatc ag g cga aga ctt atg 7907
 Arg Arg Leu Met
 605

aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg cca cac ggt aga acc 7955
 Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr
 610 615 620

cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct tgc ccc att ggt gag 8003
 Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu
 625 630 635

agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc tgagtgtctt tatgtgaagt 8053
 Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 640 645

catgatttac ccaggtggac agcaaggcct gtcttttctc tgggtcttccc tcagagacta 8113
 ccattgcctg aaataaagac tcagaacttg 8143

<210> 6
 <211> 648
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<400> 6
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly
 1 5 10 15

Val Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu
 20 25 30

Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr
 35 40 45
 Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly His
 50 55 60
 Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala Asn
 65 70 75 80
 Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val Leu
 85 90 95
 Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly Ser
 100 105 110
 Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp Thr
 115 120 125
 Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser Gln
 130 135 140
 Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp Gln
 145 150 155 160
 Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala
 165 170 175
 Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly
 180 185 190
 Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile
 195 200 205
 Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu
 210 215 220
 Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala
 225 230 235 240
 Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser
 245 250 255
 Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala
 260 265 270
 Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln
 275 280 285
 Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro
 290 295 300
 Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly
 305 310 315 320
 Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro
 325 330 335
 Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val
 340 345 350

Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser
 355 360 365
 Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr
 370 375 380
 Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val
 385 390 395 400
 Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val
 405 410 415
 Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr
 420 425 430
 Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala Thr
 435 440 445
 Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg
 450 455 460
 Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser
 465 470 475 480
 Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe Glu
 485 490 495
 Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Asp
 500 505 510
 Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro
 515 520 525
 Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu Lys
 530 535 540
 Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala Asn
 545 550 555 560
 Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu Ala
 565 570 575
 Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val¹ Leu Thr
 580 585 590
 Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln
 595 600 605
 Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln Trp
 610 615 620
 Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys
 625 630 635 640
 Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 645

<210> 7
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 7
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttcttctggc tgtagggacc acagaagggtg agtgtgggat gttggacatg 120
 aacaagtgtg aatttgggggt tgcacacctg ctctggtttt tctctcccta aaatggaaga 180
 tatcagtagt gcttcagggtg tctcccaccc atttgattta gtgaggacat gggcaactga 240
 gctccctccc cacatgaaga tttgggtgca tgtgtgttca ggcacttggg actg 294

<210> 8
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 8
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttcttctggc tgtaaggacc acagaagggtg agtgtgggat gttggacatg 120
 aacaagtgtg aatttgggggt tgcacacctg ctctggtttt tctctcccta aaatggaaga 180
 tatcagtagt gcttcagggtg tctcccaccc atttgattta gtgaggacat gggcaactga 240
 gctccctccc cacatgaaga tttgggtgca tgtgtgttca ggcacttggg actg 294

<210> 9
 <211> 291
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 9
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttctggctgt agggaccaca gaagggtgagt gtgggatgtt ggacatgaac 120
 aagtgtgaat ttgggggttgc acacctgctc tggtttttct ctccctaaaa tggaagatat 180
 cagtagtgct tcagggtgtct cccacccatt tgatttagtg aggacatggg caactgagct 240
 ccctcccccac atgaagattt ggggtgcatgt gtgttcaggc acttgggact g 291

<210> 10
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Amorce

<400> 10
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg

<210> 11
<211> 30
<212> ADN
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Amorce

<400> 11
cagtccaag tgcctgaaca cacatgcacc

30